



Ultraljudsbehandling vid frakturskador

En systematisk litteraturstudie: LIPUS inverkan på läkningen

Max Glännefors

Willem Kajander

Lärdomsprov
Fysioterapeutprogrammet
2020-2021

EXAMENSARBETE	
Arcada	
Utbildningsprogram:	Fysioterapi
Identifikationsnummer:	7909 & 7910
Författare:	Max Glännefors & Willem Kajander
Arbetets namn:	Ultraljud vid frakturskador - En systematisk litteraturstudie: LIPUS inverkan på läkningen
Handledare (Arcada):	Joachim Ring
Uppdragsgivare:	Arcada Yrkehögskola
<p>Sammandrag:</p> <p>Denna systematiska litteraturstudie har haft sin strävan att undersöka huruvida ultraljud är effektivt som behandlingsmetod vid frakturskador. Frakturer läker mest sannolikt ihop på egen hand med hjälp av fixering och tid. Vid 5-10 % av gångerna misslyckas dock läkningen. Lågintensivt pulserande ultraljud (LIPUS) har enligt tidigare forskning visat sig vara en alternativ behandlingsform för snabbare läkning av frakturer eller vid tillfällen då frakturläkning har upphört eller går långsamt.</p> <p>Vi har belyst effekten av LIPUS på frakturskador med en systematisk litteraturstudie enligt Forsberg & Wengström. Litteraturstudien inkluderade 27 artiklar, varav 4 in-vitro studier. Artikelsökningen gjordes inom databaserna PEDRO, PubMed, Google Scholar, Cinahl, Cochrane Library och Swepub. Vi jämförde LIPUS effekt på färskta frakturer med långsamläkande frakturer samt icke sammanläkta frakturer.</p> <p>Studien visar att LIPUS har olika effekt beroende på frakturtyp och när behandling inleds. Artiklar av hög evidens förespråkar att lågintensivt pulserande ultraljud inte har någon effekt eller i bästa fall en marginell förbättring av läkningen. Studier av låg och måttlig evidens visade däremot att det har potential som stimulerande verktyg för att förbättra läkningsförmågan på frakturer. Frakturgapet hade stor betydelse för LIPUS förmåga att påverka läkningen. Vid relativt små frakturgap var LIPUS särskilt fördelaktigt, som exempelvis vid metatarsala frakturer.</p> <p>Litteratur i denna litteraturstudie är skeptiska till att ultraljud kan initiera en ny läkningsprocess om den redan har uteblivit eftersom behandlingen inte har bekräftats öka cellproliferationen på frakturstället. LIPUS har däremot stöd av vetenskapen gällande dess förmåga att stimulera en redan befintlig läkeprocess. LIPUS har inte samma potentiella effekt på fördröjda (långsamt läkande) frakturer och icke sammanläkta frakturer (nonunions) som på färskta frakturer. Efter litteraturundersökningen är vi fortsatt osäkra kring LIPUS effekt och uppmanar därför till vidare forskning.</p>	
Nyckelord:	Lågintensivt pulserande ultraljud, fraktur, rehabilitering, osteogenes
Sidantal:	57
Språk:	Svenska
Datum för godkännande:	27.5.2021

DEGREE THESIS	
Arcada	
Degree Programme:	Physiotherapy
Identification number:	7909 & 7910
Author:	Max Glännefors & Willem Kajander
Title:	Ultrasound therapy on fractures- A literature review: The effect of LIPUS on bone repair
Supervisor (Arcada):	Joachim Ring
Commissioned by:	Arcada University of Applied sciences
<p>Abstract:</p> <p>This systematic literature review has been aiming to research ultrasound on fractures. Fractures usually heal by fixation and time but in approximately 5-10 percent of the cases the healing process fails to union. Earlier research has shown that low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) is an alternative method of treatment enhancing and shortening the healing time for fresh fractures or due to its potential to heal even complicated cases like delayed unions and nonunions.</p> <p>In this thesis we have been studying the effects of LIPUS in fractures and compared the treatment method in fresh, delayed and nonunion fractures. Articles in PEDRO, PubMed, Google Scholar, Cinahl, Cochrane Library and SwePub databases were used for this systematic literature review. The literature study included 27 articles, whereas 4 were in vitro-studies.</p> <p>This literature review claims that the effects of LIPUS as a treatment depends on the fracture type and when ultrasound treatment is started. Highly rated articles referred that LIPUS does not enhance the healing process or that the enhancement is very limited. However, many studies with a moderate or low grade of evidence indicates that LIPUS has a significant potential when it comes to enhancement of the healing process. The LIPUS treatment was also more effective on fracture with less fracture gap than 10 mm, for example metatarsal bone fractures have shown to be very successful due to LIPUS treatment.</p> <p>This study claims that LIPUS is not capable to initiate a healing process because of its inability to improve cell proliferation at the fracture site. However, the literature supports the idea that LIPUS could stimulate an existing healing process. This suggests that LIPUS has better potential improving fresh fractures compare to delayed unions and nonunions. We are however still uncertain when LIPUS should be applicable and therefore encouraging to further research in this subject.</p>	
Keywords:	Low intensity pulsed ultrasound, rehabilitation, fracture, bone repair, osteogenesis
Number of pages:	57
Language:	Swedish

Date of acceptance:	27.5.2021
---------------------	-----------

OPINNÄYTE	
Arcada	
Koulutusohjelma:	Fysioterapia
Tunnistenumero:	7909 & 7910
Tekijä:	Max Glännefors & Willem Kajander
Työn nimi:	Ultraääntä murtumiin - Systemaattinen kirjallisuuskatsaus: LIPUS:in vaikutus parantumiseen
Työn ohjaaja (Arcada):	Joachim Ring
Toimeksiantaja:	Ammattikorkeakoulu Arcada
<p>Tiivistelmä:</p> <p>Tämä systemaattinen kirjallisuuskatsaus on pyrkinyt tutkia kuinka tehokas hoitomenetelmä ultraääni on murtumavammoihin. Murtumavammat parantuvat suurella todennäköisyydellä itsestään kiinnityksen ja ajan avulla. 5 - 10 % kerroista luutumisen kuitenkin epäonnistuu. LIPUS on aiemman tutkimuksen mukaan ollut vaihtoehtoinen hoitomenetelmä murtumavamman nopeampaan parantumiseen kun luutuminen on keskeytynyt tai hidastunut.</p> <p>Opinnäytetyöllä olemme havainnollistaneet LIPUS:in vaikutukset murtumavammoissa, sekä verranneet hoitomenetelmää tuoreissa-, hitaasti parantuneissa- ja ei parantuneissa murtumavammoissa. Kirjallisuuskatsaus sisältää 27 artikkelia, josta 4 on in-vitro tutkimuksia. Tutkimusten hakuun käytimme näitä tietokantoja: PEDRO, PubMed, Google scholar, Cinahl, Cochrane library ja Swepub.</p> <p>Kirjallisuuskatsaus on tullut tulokseen, että hoitomenetelmän vaikutus riippuu tutkimusten tyypistä ja laadusta. Monet korkealaatuiset tutkimukset viittasivat, ettei LIPUS vaikuttanut murtumavammaan lainkaan tai hyvin vähän, mutta toisaalta moni keskiverto tutkimus osoitti merkittävää potentiaalia LIPUS:in vaikutuksesta. Hoitomenetelmän tehokkuuteen vaikutti myös murtuman koko. Pienemmät murtumavammat osoittautuivat vastaanottavan hoitomenetelmää tehokkaammin, esimerkiksi varpaiden murtumat.</p> <p>Tämän katsauksen kirjallisuus on skeptinen ultraäänen kyvystä käynnistää luutuminen, joka on pysähtynyt. Kirjallisuus osoitti kuitenkin tukevan ajatusta LIPUS:in vaikutuksesta stimuloida jo tapahtuvaa luutumista. Tämä tarkoittaa, että LIPUS:in potentiaali on suurempi tuoreissa murtumavammoissa. Tutkimuksen jälkeen olemme silti epävarmoja milloin hoitomenetelmä soveltuu käytäntöön ja kannustamme siksi laajempaan tutkimukseen.</p>	
Avainsanat:	Matala intensiivinen sykkivä ultraääni, kuntoutus, murtuma, osteogeneesi
Sivumäärä:	57
Kieli:	Ruotsi
Hyväksymispäivämäärä:	27.5.2021

INNEHÅLL

1	Inledning.....	8
1.1	Struktur	9
1.2	Syfte	10
1.2.1	<i>Frågeställningar</i>	10
1.2.2	<i>Teori</i>	11
2	Metod.....	12
2.1	Metodval och arbetsprocess	12
2.2	Litteratursökning	14
2.3	Urvalskriterier	14
2.4	Avgränsningar	15
2.5	Etiska aspekter	16
3	Bakgrund.....	17
3.1	Skelettets uppbyggnad och anatomi	17
3.2	Frakturläkning.....	20
3.2.1	<i>Färsk fraktur</i>	22
3.2.2	<i>Delayed union</i>	22
3.2.3	<i>Nonunion</i>	23
3.3	Osteoporos koppling till frakturer.....	23
3.4	Ultraljud	24
3.5	LIPUS (lågintensivt pulserande ultraljud)	25
3.5.1	<i>Historia kring LIPUS</i>	26
3.5.2	<i>LIPUS i Norden</i>	27
4	Resultat	28
4.1	LIPUS påverkan på frakturstället.....	28
4.1.1	<i>Osteogenesen</i>	28
4.1.2	<i>Cytokiner</i>	29
4.1.3	<i>Osteoblastaktiviteten</i>	32
4.1.4	<i>Vaskularisering (angiogenes)</i>	32
4.1.5	<i>Mineralisering</i>	33
4.2	Studier där LIPUS inte haft effekt.....	34
4.3	LIPUS verkan på fördröjd frakturläkning/icke sammanläkt fraktur jämfört med färska frakturer	36
4.4	Summering av resultat och dess evidensgradering	40
5	Diskussion	45

5.1	Kring metoden och artikelgranskningen	45
5.2	Resultatdiskussion.....	46
5.3	Slutsatser.....	48
Källor		51
Bilagor		56
Bilaga 1.....		56
<i>Evidensgradiering enligt GRADE</i>		56
Bilaga 2.....		56
<i>Bedömning av bortfall och risk för BIAS enligt SBU</i>		56

Figurer

Figur 1. <i>Frakturläkningens olika faser (Bioventus 2019)</i>	21
Figur 2. <i>Bild av Alizarin Red S staining-test av mandibulära hematoma frakturrelaterade celler (MHC) i Lipus (-) jämfört med LIPUS (+) dag 20 efter frakturen (Huang)</i>	31
Figur 3. <i>Skillnaden på mineraldensiteten mellan LIPUS och kontrollgruppen (Shofer et al. 2010 s. 4)</i>	34
Figur 4. <i>Bild som påvisar utebliven effekt av LIPUS på Tibiafrakturer, blåa linjen symboliserar LIPUS-gruppen (250 deltagare) medan rödprickade linjen motsvarar gruppen (251 deltagare) som fick låtsasbehandling (Busse et al. 2016)</i>	35
Figur 5. <i>Frakturläkning för de 8 vanligaste frakturerna, LIPUS effekt på frakturläkning relaterat till behandlingsstart (Zura et al 2017)</i>	38
Figur 6. <i>Evidensfördelning för artiklarna enligt GRADE</i>	43
Figur 7. <i>LIPUS effekt enligt litteraturen</i>	43

Tabeller

Tabell 1. <i>Evidensgradiering över artiklarna enligt GRADE i denna litteraturstudie</i>	41
---	----

FÖRORD

Vi valde att skriva om detta ämne till följd av att vi bekantades med ultraljud på vår första yrkespraktik och noterade då att ultraljud var en ganska vanligt förekommande behandlingsmetod. Vi har båda varit aningen skeptiska till ultraljudsbehandling då vi haft svårt att förstå hur det faktiskt hjälper på det skadade området. Vi har båda betraktat metoden mest som ett placebofenomen.

Patienterna under praktiken verkade svara bra på ultraljudsbehandlingen men vi skulle vilja se evidensen bakom denna metod. Enligt World Confederation for Physical Therapy:s (WCPT) etiska riktlinjer ska en fysioterapeut arbeta evidensbaserat genom att hålla sig uppdaterad gällande forskning och praktiskt kunnande. För att undersöka evidensen bakom ultraljud har vi därför gjort en systematisk litteraturöversikt. (WCPT 2011 s. 11)

Vi vill därför bland annat tacka Jerker Glännefors för att han ökade vårt intresse för ultraljudsbehandling och som också medverkade till valet av lärdomsprov. Vi vill också tacka Yrkeshögskolan Arcada för att vi fick beställningsarbetet ultraljud.

Efter en inblick i litteraturen som gjorts i ämnet noterade vi att mest ultraljudsrelaterad forskning gjorts på frakturskador. Den form av ultraljud som varit mest effektiv är lågintensivt pulserande ultraljudsbehandling (LIPUS) och det är därför vi valt just detta ämne.

Vi vill även tacka Yrkeshögskolan Arcada och vår handledare Joachim Ring som stöttat oss genom hela processen från idéfas till vårt slutgiltiga lärdomsprov.

1 INLEDNING

Ultraljudsbehandling har använts sedan 1960-talet på kliniker såväl som smärtlindring som att accelerera läkeprocessen i den skadade vävnaden (Robertson et al., 2006 s. 272). Ultraljud är speciellt lämpligt när man vill komma åt djupare strukturer i kroppen (Lindskog 2008 s. 640). Det är dock fortsatt oklart om det finns vetenskapliga evidens för ultraljud som behandlingsmetod inom fysioterapi. Ultraljud består av kraftiga svängningar av ljudvågor (vibrationer) som uppnår höga nivåer som det mänskliga örat inte klarar att registrera. För att klassas som ultraljud måste ljudnivån vara över 20 kHz (20 000Hz). (Robertson et al. 2006 s. 251)

Via praktik inom utbildningen kom vi i kontakt med ultraljud och det som överraskade var hur ofta terapeutiskt ultraljud användes på patienterna. På grund av våra begränsade kunskaper i ultraljudets effekt blev vi inspirerade att studera ämnet närmare.

Efter att gjort en förhållandevis snabb research som utgick från två böcker och artikelsökning med "therapeutic ultrasound", fann vi att lågintensivt pulserande ultraljud var den mest utforskade typen av ultraljud och att det är dess effekt på frakturskador som är mest prövat.

Frakturer blir allt vanligare. Befolkningen har numera en mer stillasittande livsstil jämfört med förr och tenderar trots det att leva längre, vilket i sin tur ökar risken för osteoporos (benskörhet) och försämrat balanssinne i sen ålder som är riskfaktorer för fall och eventuell fraktur. Antalet fallolyckor och frakturer ökar ibland den äldre befolkningen och detta innebär en ökande social och ekonomisk belastning för samhället. (Kolbrun Kristinsdottir 2006 s. 52) Med tanke på att ultraljud har potential att påverka frakturläkningen motiverar detta till litteraturstudien. Sedan 90-talet har forskning visat att ultraljud kan förkorta läkningstiden på frakturer, frakturläkningen stimuleras med LIPUS (lågintensivt pulserande ultraljud) och kan generera 30 % till 38 % snabbare frakturläkning jämfört med traditionell behandling. Ultraljud är också en av de vanligaste elektroterapierna inom sportmedicin och dessutom fick en enkätstudie med elitidrottsinriktade fysioterapeuter i Australien fram att 87 procent av dessa

fysioterapeuter svarade att ultraljud har en betydelsefull roll i framtida idrottsskador. (Warden 2003 s. 95-98)

Det är på frakturskador som ultraljud har haft bäst visad effekt enligt litteraturen, det är ultraljud och två andra elektroterapi (pulserande kortvågsbehandling och laser) som har bevisad effekt på reparation av vävnad. (Porter 2008 s. 452-453)

Detta är ett beställningsarbete från Yrkeshögskolan Arcada med syftet att kartlägga ultraljudets effekt vid vävnadsskada.

Ultraljud är en etablerad behandlingsmetod på både privata kliniker och offentliga kliniker (sjukhus eller hälsocentraler) som kräver mer kartläggning så att det inte används slentrianmässigt (används utan bra motivering). (Robertson et al. 2006 s. 251)

Omkring världen är ultraljudsbehandling på frakturskador relativt vanligt förekommande inom fysioterapi. En enkätstudie visade att samtliga deltagande fysioterapikliniker hade tillgång till ultraljud-utrustning och i 84% av fallen användes ultraljudsutrustningen dagligen och en fjärdedel av samtliga patientbehandlingar inkluderade ultraljud i Australien. (Warden, 2003, s. 95) Enligt en enkätstudie i Kanada med 450 ortopediska kirurger från år 2008, hade nästan hälften (45 %) av dessa inkluderat ultraljud i vårdplanen efter operation (Aleem et al. 2016 s. 1554). Detta motiverar varför det är relevant att studera om LIPUS. När en metod är etablerad som ultraljud är det viktigt att vi förstår dess biologiska effekter till fullo och mekanismer av genomförande så att det kan användas både effektivt och framförallt säkert i praktiken.

1.1 Struktur

Strukturen som använts vid detta lärdomsprov är enligt IMRoD-modellen, vilket betyder att strukturen är uppdelad i fyra delar. Introduktion utgör första delen och inkluderar inledning, syfte och frågeställning, IMRoDs andra del består av material och metod samt avgränsningar. Tredje delen utgörs av resultatredovisning och den strävar efter att besvara frågeställningarna. Fjärde delen konkluderas av diskussion innehållande summering av

arbetet, metoddiskussion och slutsatser av resultatet som relateras till teori och tidigare forskning samt bilagor. (Skrivguiden 2021)

Studien följer trådrulle-principen gällande disposition, vilket innebär att man inleder med termer ur generell nivå för att sedan fokusera och specialisera sig till specifik nivå efter hand och avslutar examensarbetet med att ta denna specifika nivå och sätta det i en generell kontext i diskussionen för att därmed återknyta till inledningen och bakgrunden. ”Trådrullen” beskriver ett helhetsperspektiv på uppsatsen som leder till ett välstrukturerat arbete. (Skrivguiden 2021)

Strukturen följer Arcada skrivguiden vad det gäller teckensnitt, rubriker och annan form av layout.

Vår metod i detta lärdomsprov är baserat på en systematisk litteraturstudie enligt Forsberg & Wengström. Studien avser att summera det vetenskapliga området lågintensivt pulserande ultraljuds effekt på olika typer av frakturkador. Artikelsökningen har genomförts på PEDRO, Cinahl, PubMed, Google Scholar samt SwePub. Litteraturen av examensarbetet granskas med GRADE-systemet och evidensnivån presenteras som väldigt låg, låg, måttlig eller hög. Våra bilagor visar hur man evidensgraderar enligt GRADE (se bilaga 1) samt hur man bedömer bortfall och risk för BIAS enligt SBU (se bilaga 2).

1.2 Syfte

Vårt syfte är att granska responsen av lågintensivt pulserande ultraljudsbehandling (LIPUS) vid frakturkador. Vi utgår från detta syfte för att kartlägga evidensen.

1.2.1 Frågeställningar

Följande frågeställningar avser vi att besvara:

- Hur påverkar LIPUS skadevävnaden vid frakturkador?

- Hur skiljer sig LIPUS påverkan på färska frakturer (fresh fractures) jämfört med dess effekt på fördröjda frakturer (delayed fractures) samt icke sammanläkta frakturer (nonunions)?

1.2.2 Teori

Ultraljud har troligtvis en positiv effekt på frakturläkning i ett tidigt skede och även vid upphörd läkning. Teorierna om de biologiska effekterna som ultraljud har på frakturstället riskerar att vara komplexa och inte heller vedertagna, vilket kan försvåra formulerandet av detta lärdomsprov. (Padilla et al. 2014 s. 392-396)

Ultraljudet har potential att stimulera kroppens naturliga förmåga till frakturläkning genom sina mekaniska vibrationer och hypotesen hävdar att skelettet byggs ihop snabbare vid LIPUS-behandling i och med Wolffs lag. (Aspenberg 2014 s. 3; Coords 2010 s. 182)

I fysiken strävar man efter att hitta ”lagar” som förklarar hur angelägenheter uppstår och förändras. Wolffs lag benämner följande ”att benets struktur avspeglar belastning det utsatts för”. Det innebär att skelettet följer belastningslinjer och kan därmed förstärkas. Man har insett på senare år att osteocyterna inuti benet utgörs av ett specialiserat sensoriskt nätverk. Genom de trådtunna tentaklerna som utgår från cellerna kan dessa kommunicera med omgivningen via så kallade gap junctions (kopplingar). Gap Junctions är tunna kanaler som löper genom benmaterialet och består av en vätska som påverkas av tryck. Av minsta lilla tryckförändring börjar vätskan forsa genom kanalerna som i sin tur föranleder att osteocyterna förändras. (Aspenberg 2014 s. 3)

Om tryckförändringen är plötslig kan flödes hastigheten i kanalerna bli hög, osteocyterna registrerar då aktiviteten och via de kommunicerande utskotten upplyses de vilande cellerna på trabekelytan att omvandlas till osteoblaster och påbörja benbildning. Efter tid växer sig trabekeln (kallusen) starkare tack vare den fysiska belastningen. Bäst effekt ger plötslig belastning såsom stötar, vibrationer och slag jämfört med tung last som snarare sliter på skelettet. (Aspenberg 2014 s. 3)

2 METOD

Detta stycke avhandlar arbetets process, motiverar metoden som använts och framställer vilka studier arbetet inkluderar samt exkluderar.

2.1 Metodval och arbetsprocess

I detta lärdomsprov har en systematisk litteraturstudie gjorts relaterat till Forsberg & Wengströms bok ”Att göra systematiska litteraturstudier”. Vi har gjort en kvantitativ litteraturstudie för att kunna generalisera gällande vårt resultat och lättare kunna jämföra resultat. Vi har valt att utföra en litteraturstudie enligt systematisk litteraturstudie eftersom det passar bäst när man kontrollerar evidensgraden för en viss behandlingsmetod. GRADE används som granskningsverktyg då det rekommenderades av Forsberg och Wenström (2013) vid utförande av systematisk litteraturstudie. (Forsberg & Wengström 2013 s. 26)

Enligt Forsberg & Wengström är systematisk litteraturstudie ett välmotiverat val av metod om man strävar efter att besvara följande frågeställningar (Forsberg & Wengström 2013 s. 26):

- Vad fungerar bäst? Vad är effektivt?
- Finns det vetenskapligt stöd för att rekommendera en viss typ av åtgärd eller behandling?

För att klassas som en systematisk litteraturstudie krävs (Forsberg & Wengström 2013 s. 27):

1. Klart formulerade frågeställningar
2. Tydligt förklarade kriterier och metoder för sökning och urval av artiklar.
3. Alla relevanta studier är inkluderade i studien
4. Studierna är kvalitetsbedömda
5. Svaga studier har uteslutits
6. Metaanalys används för att väga samman resultat från flera små studier
7. Inte bara nytta presenteras, även risker och kostnader med behandlingen bör tas i beaktande.
8. En bedömning av resultatets evidensgradering.

9. Undvika data och tabeller från de forskningsarbeten som kvalitetsgranskas.

Det är vissa steg man bör följa för att kunna åstadkomma en systematisk litteraturstudie och dessa steg är (Forsberg & Wengström 2013 s. 31-32):

- Motivera varför studien görs (problemformulering)
- Formulera frågeställningar som går att besvara
- Formulera en plan för litteraturstudien
- Besluta vilka sökord som ska användas samt sökstrategi
- Identifiera och välja litteratur i form av vetenskapliga artiklar
- Kritiskt värdera, kvalitetsbedöma och välja den litteratur som ska ingå
- Analysera och diskutera resultat
- Sammanställa och dra slutsatser

Vi har använt oss av GRADE för att gradera evidensgraden gällande denna rapport och dess tillhörande studier (Forsberg & Wengström 2013 s. 23-26). Nivån av evidensen presenteras som väldigt låg, låg, måttlig eller hög. Studierna som bedöms i arbetet kommer att framställas i form av en tabell. Är studierna av väldigt låg evidens kommer de uteslutas från studien.

Vi har även tagit SBU:s hjälp för att bedöma risken av bias, det vill säga snedvridning i studierna som använts i examensarbetet (se bilaga 2). Risken av snedvridning i studierna graderas som låg risk, måttlig risk, hög risk och oacceptabelt hög risk. (SBU 2020)

Vi har följt Forsberg & Wengströms riktlinjer på hur man gör en systematisk litteraturstudie för att tillgodose en förståelse kring arbetsprocessen och generera en tillförlitlig och överblickbar struktur på lärdomsprovet.

Vårt resultat sammanställdes enligt Forsberg & Wengström. Dataprogrammet Microsoft Excell användes för att tydliggöra vårt resultat i diagram. Excell som verktyg användes även för att sammanställa våra resultatartiklar i en tabell för att ge en bättre överblick av vårt resultat.

Vi kommer att kartlägga responsen av LIPUS effekt på frakturskador med ett diagram eller en poängtavla. Figuren kommer att föra fram fördelningen mellan positiva respektive negativa artiklarna vi valt ut. Studier av hög kvalitet får tre poäng, studier av måttlig kvalitet får två poäng och studier av låg kvalitet får ett poäng.

2.2 Litteratursökning

Vid litteratursökning användes neutrala sökord för att få ett randomiserat urval av artiklar. Sökorden var ”LIPUS bone healing AND/OR LIPUS bone repair AND/OR ultrasonography”. Vi har filtrerat efter endast Peer Review-artiklar, vilket innebär att de vetenskapliga artiklarna gått igenom granskning via en akademisk process innan artikeln fått publiceras i journaldatabasen.

Vi har även varit noga med att kontrollera att artiklarna ska stämma överens med våra kriterier. Urvalet av artiklar har främst valts enligt årtal vid publicering, antal citat som artikeln fått av andra forskare samt relevans för våra sökord. Vi har tolkat artiklarna opartiskt och sammanställt vår litteratursökning för att ge en sådan trovärdig bild av resultatet som möjligt.

Litteratursökningen påbörjades i PEDRO, men på grund av begränsat utbud tog vi hjälp av andra databaser att söka i. Vi har använt PubMed, Google Scholar, Cinahl, Cochrane Library, Swepub samt manuell sökning. Den manuella sökningen innebär att vi har dragit nytta av att titta referenslistan på en intressant artikel eller E-bok för att därmed nå ut till ännu fler artiklar och källor (Forsberg & Wengström 2013 s. 74).

2.3 Urvalskriterier

Litteratur på engelska användes främst och då i synnerhet vetenskapliga artiklar, men vi inkluderade även svenska och finländska relevanta källor. Artiklarna skulle innehålla sökorden som redan tidigare redogjordes eller synonymer som ultrasonography (Mesh). Artiklarna skulle vara publicerade tidigast år 2002. Vi strävade däremot att ha så ny forskning som möjligt och är välmedvetna om nackdelarna med äldre forskning. Publiceringsåret kan ge dig viktig information eftersom forskning är färskvara.

”Verksamheter förändras och forskning blir snabbt historia” (Forsberg & Wengström 2013 s. 116).

År 2002 sattes som tidigast eftersom vi inte ansåg att vi fick upp tillräckligt många relevanta artiklar i journaldatabaserna med exempelvis år 2018. Vi blickade igenom abstrakt för att få de mest relevanta artiklar med i studien och deltagarantalet var tvunget att vara minst 10. Testpersonerna skulle vara minst 18-år gamla. Samtliga artiklar skulle vara Peer reviewed-granskade, det vill säga granskade av andra forskare innan de publicerats i journaldatabasen. Detta har åstadkommit genom filtrerad artikelsökning.

Vår förhoppning var att summera detta vetenskapliga område och följa våra avgränsningar och urvalskriterier processen igenom.

2.4 Avgränsningar

Vi avgränsar oss ifrån ultraljud som diagnostiserande verktyg som t.ex. vid inspektion av foster, inre organ som urinblåsa (bladder scan) och annan typ av ultraljudsröntgen. Under denna forskning håller vi ett kritiskt förhållningssätt gällande datainsamling för att enbart använda artiklar som är tillämpliga för fysioterapeutisk behandling. Vi avstår från artiklar som är publicerade innan år 2002.

Vi avser att försöka hålla oss till artiklar som har högst evidensgradient inom området frakturskador. Även om år 2002 är vår avgränsning gällande publiceringsår, ämnar vi att använda så ny forskning som möjligt.

I denna rapport granskas evidensen för LIPUS (lågintensivt pulserande ultraljud), vi utesluter därmed andra typer av ultraljud som till exempel ECSW (Extrakorporeal stötvågsbehandling) och HIFUS (högintensivt fokuserat ultraljud). Fokuset ligger på ultraljud som stimulerande hjälpmedel för att snabbare rehabilitera från frakturskada. Ultraljudets användbarhet i andra sammanhang belyses ej i detta lärdomsprov. Vi avgränsar oss ifrån ultraljud på tänder.

Lärdomsprovet granskar inte en speciell kroppsdel, samtlig forskning som gjorts på ultraljudets påverkan på olika typer av frakturskador är inom ramen för vår forskning. Vi

avgränsar oss från forskning av barn och ungdomar upp till 18 år och djur (studier på exempelvis möss, råttor, får och kaniner är därmed uteslutna).

2.5 Etiska aspekter

Detta arbete följer god praxis enligt Yrkeshögskolan Arcadas riktlinjer för vetenskapligt skrivande. Till god vetenskaplig praxis hör till exempel att undersökningen skall beakta ärligt och omsorgsfullt andra forskares resultat. Arbetet exkluderar sig från fusk, plagiat och ohederlighet.

Vi använder oss av artiklar och material som är kritiskt granskade och etiskt godkända av en kommitté. Vi använder oss exempelvis inte av artiklar som innefattar djur. Vi värnar om att vårt arbete ej karaktäriseras endast av artiklar som stöder vår egen åsikt, utan förhåller oss objektiva under hela forskningsprocessen. Vi förhåller oss därmed neutrala, vilket innebär att vi tar med såväl positiv som negativ forskning gällande ultraljud. (Forsberg & Wengström 2013 s. 69-70) Om vi stöter på något etiskt dilemma under processens gång kommer det att tas upp i metoddiskussionen som visar hur vi resonerat.

3 BAKGRUND

Detta stycke behandlar den information som behövs veta om skelettet, frakturer- och frakturläkning samt ultraljud. Skelettet redogörs ända från generell nivå till intracellulärnivå. Efter anatomidelen beskrivs hur en frakturläkning går till och vad som är viktigt. Därefter förklaras osteoporos och dess koppling till frakturer. Sista avsnittet av bakgrundsdelen informerar om tidigare forskning gällande ultraljud men också mer specifikt gällande LIPUS-området.

Vi försöker ge en inblick hur terapeutiskt ultraljud och dess apparatur fungerar samt i hurdan form terapeutiskt ultraljud inverkar på frakturer enligt evidensen. Vi utgår från tratt-modellen i vår bakgrund, vilket innebär att man utgår från det breda och sedan smalnar ned det för att underlätta för läsaren. Först redogör vi skelettet, frakturläkning, osteoporos koppling till frakturer och därefter terapeutiskt ultraljud innan vi till sist förklarar lågintensivt pulserande ultraljud (LIPUS) som är den form av behandling som vi fokuserar på i detta lärdomsprov.

3.1 Skelettets uppbyggnad och anatomi

Skelettet har tre olika uppgifter: Första egenskapen är att fungera som en stomme som stöder kroppen och utgör fäste för muskler. Andra egenskapen är att det fungerar som skydd för inre organ, till exempel ligger revbenen som en sköld runt lungorna och hjärtat och tredje uppgiften är att skelettet är en förutsättning för att en kroppsrörelse ska kunna ske. Förutom dessa tre viktiga uppgifter har även skelettet två andra funktioner: att både kunna lagra blodkroppsbbyggande vävnad och oorganiska salter. Skelettet utgörs av 99% kalcium och bencellerna spelar en betydelsefull roll för regleringen av kalciumkoncentrationen i blodplasma. Regleringen av kalcium är bidragande orsak till att en muskelkontraktion kan ske och att blodet förmår att koagulera. (Sand et al. 2012 s. 246)

Skelettet består av dryga 200 ben. Ett nätverk av kollagenfibrer motsvarar 30 procent av benvävnaden, dessa kollagenfibrer är viktiga för skelettets böj- och draghållfasthet mot motstånd. Benvävnaden ser inte likadan ut över hela kroppen, en del ställen på skelettet är benvävnaden tätt packad och benämns då som kompakt benvävnad medan andra ställen

är betydligt mer ”luftiga” och har då ett nätverk av tunna balkar som gör att det bildas olika rum i skelettet. Den sistnämnda typen av benvävnad kallas spongiös benvävnad. Spongiös benvävnad motsvarar 80% av skelettets vikt och resterande 20% utgörs av kompakt benvävnad. I lederna alltså utrymmen mellan skelettbenen är brosk och fibrös bindväv viktiga beståndsdelar. Bindväven skapar även en hinna på skelettbenet så kallat periost och genom denna hinna passerar både blodkärl och nerver. (Sand et al. 2012 s. 247)

Benvävnaden består av tre olika celltyper nämligen osteoblaster, osteocyter och osteoklaster. Osteoblasterna (skelettets byggarbetare) tillverkar ben. Osteocyterna (omogna benceller) är en celltyp som produceras av osteoblasterna och deras ansvar är att sörja för att bensubstansen håller sig i skick. Osteoklasterna (skelettets nedbrytare) är den tredje celltypen av skelettet och den har uppgiften att bryta ned bensubstans, osteoklasterna rensar överflödigt substans för att bibehålla balans i skelettet. Osteoblasterna och osteoklasterna finns i benets area jämfört med osteocyterna ligger omkring benmaterialet. Benmassan har en mängd små blodkärl, men diffusionen av näring genom bensubstansen är långsam. Osteocyterna får istället näring genom att de skickar ut långa tentakler som suger åt sig näring tillbaka till osteocyterna. (Sand et al. 2012 s. 247-248)

Under bentillväxt är det osteoblasterna som utgör den stora skillnaden. Vid fosterstadiet uppstår en mall i brosket som sedan följs och ersätts till att bli äkta bensubstans. Bentillväxten fortsätter även efter puberteten. Genom hela livet försiggår uppbyggnad och nedbrytning av bensubstans och ständigt som en reglerad balans mellan osteoblasternas och osteoklasternas aktivitet. Runt cirka 10 procent av bensubstansen förnyas varje år. Benen växer i tjocklek tack vare att osteoblasterna tillverkar ny benmassa på utsidan. I samma stund som osteoblasterna bygger upp från utsidan så bryter osteoklasterna ned benmassa från insidan, vilket möjliggör att inre organ kan växa utan att skelettet kommer i vägen. (Sand et al. 2012 s. 248)

Relationen mellan uppbyggnad och nedbrytning avgörs också av den fysiska belastning som skelettet utsätts för. Mest påfrestning är på senfästena det vill säga där musklerna drar i benen. Till följd av detta så är osteoblastaktiviteten störst vid dessa ställen och det föranleder också att skelettet är som grövst och mest stabilt i detta område. Skelettet är

precis som andra delar av kroppen, den anpassar sig efter levnadsförhållanden. Behöver skelettet vara särskilt starkt kommer det eftersträva att också hålla sig starkt så att det klarar belastningen. Det är därför viktigt att extremiteten utsätts för belastning så fort skadeläkningen kommit tillräckligt långt. (Sand et al. 2012 s. 249; Aspenberg 2014 s. 1-6)

Oftast är det gravitationskraften som utgör störst belastning på skelettet. Detta är största utmaningen för astronauter som ska ut på långväga rymdfärder, trots att de tränar hårt i rymden så kommer benmassan att minska på grund av tyngdlösheten. (Sand et al. 2012 s. 249)

Skelettet består av fyra olika benstrukturer: Rörben, korta ben, platta ben och oregelbundna ben. Rörben är vanligast och finns bland annat i lemmarna såväl armar som ben samt fingrarna och tårna. Rörbenen är starkt förknippade med musklerna och fungerar som hävstångar. Rörben består av ett skaft och två ändar, skaftet benämns som diafys medan ändarna benämns som epifys. I epifyserna finns ledytor som avgör vilka rörelser som är möjliga i leden. Handlovsben (karpalben) och vristben (tarsalben) är så kallade korta ben. I dessa korta ben sker endast små rörelser, funktionen av dessa rörelse är att agera stötdämpare för både handen och foten. Platta ben är den tredje typen av skelettben och dessa har uppgiften att endast skydda inre organ exempelvis bröstbenet (sternum), revbenen (costa), höftbenet (ossa ilium) och delar av kranium. Skulderbladen är också platta ben som lutar sig mot bröstorgans baksida och med hjälp av muskler kan skulderbladen ändra läge och vinkel som medför bättre rörelse i armarna. Ben som inte kan kopplas till någon av de tidigare nämnda benstrukturerna kallas för oregelbundna ben, exempelvis ryggkotorna och bitar i skallbenet. (Sand et al. 2012 s. 249)

I samband med fallolycka, trafikolycka, idrottsskada eller våld kan skelettet gå sönder och benbrott uppstå. Benbrott är detsamma som frakturer. När skelettet skadas så innebär det även att mjukvävnaderna runt frakturstället tar stryk. Vid en sluten (enkel) fraktur sticker inte benbitarna ut genom huden. Det finns också öppen (komplicerad) fraktur, då är det även öppet sår lokaliserat vid frakturstället. En viktig aspekt vid läkning av frakturer är att alltid få frakturytorna att länka mot varandra som ett ”pussel”. Detta kallas med ett finare ord reposition. För att lyckas med detta används antingen gipsmanchett, skena, märgspik eller liknande för att få stillhet i vävnaden så att skelettet fixeras och läkningen

gynnas. Blodkoaglet lokaliserat vid frakturstället ersätts primärt av fibrös bindväv och brosk som sammankopplar frakturytorna och skapar en mer tilltagen valk (kallus) runt frakturspalten. Denna konstgjorda kallus är bara provisorisk för efter tid börjar osteoblasterna att ersätta den ursprungliga valken mot ny benvävnad. Osteoklasterna bryter ned överflödiga massa för att skapa en naturlig mārghåla och den ursprungliga kallusen försvinner till förmån för kroppens egna byggmaterial. Det kan ta flera månader på en vuxen människa innan frakturen är helt läkt. Efter att läkningen är fulländad kan det fortfarande finnas skevheter på frakturstället, men som förhoppningsvis kommer slipas ned med tiden. (Sand et al. 2012 s. 249)

Osteoblasterna är de benceller som bygger upp och mineraliserar benvävnaden. De kommer från mesenkymala celler (stamceller i benmärgen) som bildar ben, brosk och bindväv. Osteoblasterna har receptorer för PTH, östrogen, glukokortikoider, vitamin D samt olika inflammatoriska cytokiner. De innefattar också mycket av enzymet alkaliskt fosfatas (ALP). ALP-värdet i blodet stiger i samband med benresorption och uppbyggnad. ALP-värdet är alltid förhöjt i växande skelett hos barn, hos fostret vid graviditet (vilket kan mätas i moderns blod) och hos tonåringar. (Ericson & Ericson 2012 s. 650)

Osteoklasterna är de benceller som styr skelettets bennedbrytning (benresorption). Dessa benämns osteoklasterna och kommer från blodets hematopoetiska stamceller. Osteoklasternas bildning styrs av osteoblasternas signalprotein RANK-ligand (RANK-L). Detta signalprotein fäster på de omogna osteoklasternas cellyta där de har receptorer som benämns RANK. (Ericson & Ericson 2012 s. 650)

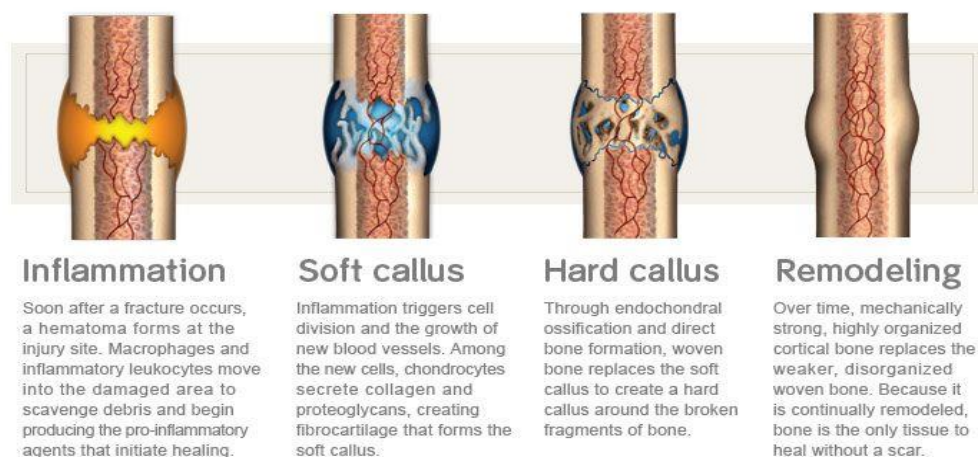
3.2 Frakturläkning

Frakturläkning är oftast uppdelad i 5 olika temporära faser: hematombildning, inflammation, angiogenes (omvandling till granulationsvävnad), broskbildning (mjuk kallus-bildning) och slutligen remoduleringsfasen (hård kallus-bildning). Bara timmar efter frakturhändelsen uppstår hematombildning (inre blödningar som bildar "blåmärken") som följande ökar trombocytreglerande tillväxtfaktorer och inflammatoriska celler att aktivera cytokiner (signalprotein). Cytokiner meddelar

mesenkymala stamceller att migrera till platsen och bilda ökad mängd av BMP ("bone morphogenetic protein"). Som i sin tur stimulerar inculinliknande IGF-1 och vaskulära benbildande celler som VEGF att inducera angiogenes, kemotaxi, differentiering och profileration (se Figur 1). (Coords et al. 2010 s. 181; Aspenberg 2014 s. 5-6)

Efter 2-5 dagar inleds bildning av mjuk och hård kallus (se Figur 1). Hård kallusen byggs inledningsvis upp genom att stärka subperiostealt det vill säga i kanterna innan själva frakturgapet medan den mjuka kallusen produceras i själva frakturgapet. Dag 6-10 är det en kraftig ökning av cellulär profileration som dock sjunker väsentligt mellan dag 11-20. Mjuka kallusen börjar berikas av kalcium och mellan dag 21-25 upphör profilerationen (se figur 1). (Coords et al. 2010 s. 181; Aspenberg 2014 s. 5-6)

Vid denna tidpunkt börjar den hårda kallusen att ta över alltmer och den mjuka kallusens kondrocyter begår "självprogrammerad död" (apoptos) för att lämna utrymme åt starkare benvävnad. Benläkningen har vid detta stadium kommit till återställningsfasen som benämns remodulleringen (se figur 1). (Coords et al. 2010 s. 181; Aspenberg 2014 s. 5-6)



Figur 1: *Frakturläkningens olika faser (Bioventus 2019)*

Frakturläkningen är inte normalfördelad. Skulle man undersöka läkningstiden av en typisk frakturkada skulle läkningstiden variera hos patienterna på grund av biologisk variation. Biologiska variationen medför att största delen av patienterna läker till exempel omkring 9 veckor men för en del sker läkningen några veckor snabbare eller

långsammare. Fördelningen är sned vilket innebär att läkningen är oförutsägbar och kan ta betydligt mycket längre även om läkningen egentligen är normal. Risken med dessa fall är att statusen feltolkas som fördröjd läkning. (Aspenberg 2014 s. 5)

Enligt Aspenberg 2014 är den avgörande faktorn för snabb frakturläkning att locka in Mesenkymala stamceller och celler från omgivande muskler in i frakturstället. Om vi visste svaret på hur man lockar in dessa celler i frakturområdet skulle vi kunna läka frakturer betydligt snabbare än vi gör idag. Det vi vet är att inflammationsfasen är den viktigaste frakturläkningsfasen och att NSAID-läkemedelspreparat hämmar denna fas och bör därför undvikas. Smärtstillande läkemedel som diklofenak och ibuprofen hör till NSAID-gruppen och avråds därmed. Kortison hör inte till NSAID-gruppen eftersom det är en steroid, men även den har anti-inflammatorisk funktion och bör därför också undvikas. (Aspenberg 2014 s. 5)

Det finns tre olika frakturläkningstyper som bör kännas igen då dessa begrepp har en stor del i vårt lärdomsprov. Dessa benämns som färsk fraktur, fördröjd fraktur och icke sammanläkt fraktur. Dessa begrepp används i litteraturen för att förklara i vilket skede frakturläkningen är när LIPUS-behandling påbörjas. Här nedan redogörs dessa begrepp.

3.2.1 Färsk fraktur

En frakturskada kan identifieras som färsk under första veckan efter skadan skett. Flera studier definierar frakturskadan som färsk enligt en slumpmässigt bestämd tid inom 7 dagar efter benbrottet. (Zura et al. 2017) Enligt Bashardoust Tajali et al. 2012 benämns färsk fraktur som akuta frakturer som gäller första två veckorna efter fraktur (s. 350). Zura et al. 2017 kritiserar begreppet och dess definition, då han menar att en fraktur som är nästan 10 veckor gammal kan fortsatt visa tecken på att vara ”färsk” (samma cellulära förutsättningar och aktivitet).

3.2.2 Delayed union

Delayed union menas försenad frakturläkning, läkaren har gjort en bedömning hur många veckor eller månader som det ska ta för frakturen att läka. Om frakturer läker

långsamt kallas det delayed union det vill säga fördröjd frakturläkning. I detta lärdomsprov benämns delayed union som fördröjd frakturläkning. Fördröjd läkning beror på någon störning i frakturläkningen, men till skillnad från nonunion finns det aktivitet kvar på frakturstället. Frakturläkningen är en komplicerad process som kräver genupsättningar och rekrytering av lämpliga celler i rätt tid och på rätt plats. En försvårad sjukdomsbild (co-morbidity), hög ålder, rökning och psykoser respektive depressioner har visats vara riskfaktorer för störd frakturläkning. (Bashardoust Tajali et al. 2012 s. 350; Rutten et al. 2013 s. 12)

3.2.3 Nonunion

Nonunion innebär att frakturläkningen helt upphört. Det är med andra ord omöjligt för en etablerad nonunion-fraktur att läka spontant (naturligt). Det vill säga av okänd anledning har frakturen misslyckats att läka ihop och läkningen har upphört. En fraktur bör läka ihop av egen kraft, men i 5-10 % av fallen händer det att läkningen går långsamt eller till och med upphör utan sammanläkning. Till skillnad från fördröjd fraktur har den cellulära aktiviteten på frakturstället gått förlorad. I detta examensarbete benämner vi det som icke sammanläkt fraktur. Dessa så kallade icke sammanläkta frakturer behandlas primärt med operation som skapar stabilisering på frakturstället genom antingen intern eller extern fixering, borttagande av nekros (död vävnad) med eller utan insättande av protes. (Bashardoust Tajali et al. 2012 s. 350; Rutten 2013 s. 12)

3.3 Osteoporos koppling till frakturer

Enligt Käypä hoito har omkring 43,9 procent av människorna över 65 år osteoporos. Osteoporos är en bidragande orsak till 30000 – 40000 av frakturfallen i Finland årligen. Risken för en frakturskada hos en person med osteoporos är mellan 2 och 4 gånger större. (Käypä hoito 2020)

Osteoporos även kallat benskörhet präglas av en reducerad benmassa (osteopeni). Detta medför en sämre stabilitet i skelettet och förhöjd risk att ådra sig en fraktur. Benets täthet och stabilitet är under ständig förändring genom hela individens livstid. Benmassan är som starkast vid 20-30 års ålder. Efter 40 års ålder börjar benet försvagas,

detta gäller såväl män som kvinnor. Kvinnor drabbas hårdare på grund av hormonell påverkan. När östrogenhalten sjunker väsentligt som den gör efter menopausen hos kvinnor ökar osteoklastaktiviteten som i sin tur orsakar större nedbrytning av skelettet. (Ericson & Ericson 2012 s. 648-649)

3.4 Ultraljud

Ultraljud är en fysioterapimodul som är en av dem mest använda utrustningarna på en fysioterapiklinik. Behandlaren applicerar ultraljudets mekaniska vibrationer på patienten i förhoppning om att ljudvågorna ska penetrera in i vävnaden och skapa en biologisk respons som förbättrar läkningen. (Loyola-Sanchez et al. 2012 s. 35).

Efter över 60 år med klinisk användning av terapeutiskt ultraljud och en mängd olika studier på ämnet, råder det fortfarande tvivel när ultraljud ska tillämpas och hur dos-respons-samspelet borde se ut. (Robertson et al. 2006 s. 272)

Ultraljud är egentligen ingen elektroterapi eftersom utrustningen arbetar huvudsakligen med mekaniska vibrationer, som däremot produceras elektriskt. Dessa mekaniska vibrationer brukar beskrivas som så kallad mikromassage på vävnader. (Robertson et al. 2006 s. 251)

Nyckeln till att ultraljudet ska fungera och göra nytta är de piezoelektroniska kristallerna. Dessa kristaller ändrar tjocklek ständigt och fungerar som ljudvågor som sjunker in i kroppen genom tryck och vibrationer. Vid användning av ultraljud är det först och främst viktigt att terapeuten ställt in utrustningens intensitet (watt), frekvens (1-3MHz) och typ av ultraljud (pulserande eller kontinuerlig) anpassat efter patientens skada. Därefter bör terapeuten tillsätta en rejäl dos gel på kristallplattan på proben (appliceringshuvudet), för att sedan starta apparaten och röra applicerande proben (appliceringshuvudet) i cirkulära rörelser över den skadade vävnaden med jämnt tryck och under kontrollerad takt. (Robertson et al. 2006 s. 278-285)

Om terapeuten inte har gel går det även att använda vatten eller olja som medium. Utan medium kan inte kristallerna spridas ut i vävnaderna. De värdefulla piezoelektroniska

kristallerna kan förstöras om det inte finns något medium på appliceringshuvudet samtidigt som utrustningen är påslagen (Robertson et al. 2006 s. 254). Det vanligaste är en tjock gel (tixotropisk gel). Den fastnar lätt på proben och är klabbig nog att hålla sig kvar på huden, vilket underlättar utförandet för terapeuten. (Robertson et al. 2006 s. 278)

Enligt Lou et al. 2018 hjälper lågintensivt pulserande ultraljud mot frakturer då det snabbar på återhämtningen och läkningsförmågan samtidigt som det också visade sig höja livskvaliteten i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen (s. 8).

De piezoelektroniska kristallerna sprids tack vare mediumet och kan även bilda bubblor som interagerar med celler och vävnadsfibrer som i sin tur skapar mer positiv aktivitet i vävnaden. Detta fenomen kallas akustiskt streamande (acoustic streaming) och har en förmåga att öka proteinsyntesen, öka sekretionen av mastceller, öka upptaget av kalcium samt öka produktionen av tillväxtfaktorer genom makrofager. Till följd av dessa effekter finns det teori om att ultraljud accelererar vävnadsläkningen. (Young 2002 s. 214)

Jämfört med annan fysioterapeutisk apparaturbehandling penetrerar ultraljudet betydligt djupare i vävnaden än till exempel TENS (transkutan elektrisk nervstimulering). Vilket innebär att om man har en skada som sitter djupt in i kroppen såsom skelett-ben, brosk eller ligament har ultraljud en fördel. (Young 2002 s. 237)

Enligt Robertson et al. (2006) kan 5 min med kontrollerad värmeökning ge önskvärda effekter, vilket inkluderar smärtlindring, minskning av ledstelhet och ökad blodcirkulation (s. 215).

3.5 LIPUS (lågintensivt pulserande ultraljud)

LIPUS är den mest forskade ultraljudstypen och den mest väletablerade ute i praktiken. LIPUS står för lågintensivt pulserande ultraljud. Denna metod används för att förstärka läkningen av frakturer eller återaktivera en misslyckad rehabilitering av frakturskada. LIPUS har uttalade biologiska effekter om hur det lyckas effektivisera läkningen av benbrott, exakt hur det lyckas påverka är ännu oklart. (Warden et al. 2003 s. 95-98)

Ultraljud kan modulera mikromiljön genom att frigöra tillväxtfaktorer eller påverka genuppsättningen, den fysiska miljön kan även förändras genom temperaturuppvärmning och mekanisk stimulering. Lågintensivt pulserande ultraljud är användbart inom vävnadsteknik då det integrerar med cellvävnad och främjar cellutbytet. Förenklat, LIPUS ”verktygslåda” avser att modulera den fysiska miljön för cellerna och detta genom mekanisk stimulering. (Padilla et al. 2016 386-390)

Om ultraljud kan interagera med celler och dess mikromiljö är fortsatt öppet för debatt. De kliniska resultaten av ultraljudets effekt på frakturskador är kontroversiella, forskningen hävdar att ultraljud har en potentiell effektiv roll men eftersom studierna ofta innefattar olika typer av benbrott med begränsat antal patienter som sällan är randomiserade är det vanskligt att få en bra överblick av ultraljudets egentliga påverkan. Mer standardiserad klinisk forskning behövs för att få bättre klarhet i ultraljudets mystik. (Padilla et al. 2016 s. 393-395)

3.5.1 Historia kring LIPUS

Första artikeln om LIPUS positiva effekter kom i studien av Xavier och Duarte år 1983 på icke sammanläkta tibia-frakturer, varav 70 % läktes ihop. År 1994 bestämde FDA som reglerar medicin och matkonsumtionen i Amerika att LIPUS godkändes som produkt att accelerera rehabiliteringen av frakturskador och registrerades därmed på marknaden i USA. År 2000 godkände även FDA i USA produkten som användbar vid icke sammanläkta frakturer alltså vid benbrott där frakturläkningen misslyckats att läka ihop. (Poolman et al. 2017 s. 1-4)

Resultatet från en enkätstudie i Stor Britannien från år 1985 visade att 20 % av alla fysioterapibehandlingar på hälsostationer samt 54% av alla behandlingar på privata mottagningar inkluderade ultraljud (Young 2002 s. 212).

År 2010 bekräftade även Storbritanniens Nationella institut för Hälsa och omsorg-excellens (NICE) att LIPUS har fördelaktig klinisk effekt på icke-sammanläkta frakturer och långsamläkande frakturer. Forskning har varit särskilt positiva till denna behandlingsmetod gällande frakturer i slutet av 90-talet och första decenniet av 2000 men

de senaste åren har litteraturen präglats av mer skepticism till behandlingen än tidigare. (Poolman et al. 2017 s. 3)

3.5.2 LIPUS i Norden

Vi hittade inga studier eller källor på dess användning i Finland, däremot har en del studier gjorts av finländska forskare som också ägt rum i Finland. Hur vanligt det är i Finland eller om det ens används har vi inte kunnat hitta. Här nedan visas att det existerar som alternativ behandling vid komplicerade fall i Sverige.

Enligt Stockholms läns landsting behandlas i första hand en icke läkt fraktur med antingen kirurgi eller immobilisering (gips eller ortos). De senaste 10 åren har man dessutom haft ett tredje alternativ för att läka försenade eller icke sammanläkta frakturer, nämligen LIPUS. Detta används i Stockholms län när 9 månader efter fraktur har gått utan önskat resultat, lågintensivt pulserande ultraljud betraktas därmed som en alternativ behandling. Enligt Stockholms läns landsting är ultraljud en kostnadseffektiv lösning jämfört med annan behandling. I praktiken kan patienten hyra en LIPUS-utrustning upp till 360 dagar eller tills frakturen är läkt för en kostnad av 25000 SEK. Om frakturen inte är läkt efter lånetiden får patienten pengarna tillbaka. Patient genomför själv egenvårdsbehandlingen genom att behandla frakturstället 20 minuter dagligen. I Stockholms län behandlas 400 människor varje år i och med läkningskomplikationer, LIPUS kan med andra ord tillämpas i Sverige vid komplicerade fall. Det är dock ännu oklart om ultraljud verkligen hjälper denna patientgrupp. (Stockholms läns landsting 2018 s. 1)

Enligt SBU-rapport om LIPUS från år 2018 förbättrades varken återgång till jobb, minskning av smärta eller återgång till att hantera kroppsvikt (Stockholms läns landsting 2018 s. 2)

Vid Radiusfrakturer överväger läkare att ge LIPUS som behandlingsmetod vid fördröjda eller icke sammanläkta frakturer i Göteborg. Enligt Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg ges inte LIPUS på färsk fraktur utan övervägs endast vid läkningskomplikationer på frakturen. (Västra Götalandsregionen 2017)

4 RESULTAT

Vår resultatdel består av 4 delar. Första delen ämnar att besvara första frågeställningen nämligen hur LIPUS kan påverka frakturläkningen. Denna del består av flera underrubriker eftersom vi identifierat olika teorier och respektive teori har tilldelats en underrubrik. Andra delen beskriver studier där LIPUS inte haft någon effekt medan den tredje delen avser att besvara LIPUS påverkan på färsk fraktur jämfört med fördröjda och icke sammanläkta frakturer (andra frågeställningen).

Den fjärde och avslutande delen av resultatet visar evidensnivåerna för de behandlade artiklarna. Delen inkluderar såväl diagram som tabell för att ge en bra översikt över litteraturstudien. I detta avsnitt summeras även resultatet.

4.1 LIPUS påverkan på frakturstället

Lågintensivt pulserande ultraljud påverkar det skadade stället genom mekanisk energi som transmittas via akustiska tryckvågor till biologisk vävnad, som i sin tur väcker biokemiska reaktioner i kroppen som reglerar frakturläkningen (Huang et al. 2015 s. 929).

När en fraktur läker delar man in denna process från benbrott tills skelettet är återställt. Denna benläkningsprocess är uppdelad i 4 olika läkningsfaser nämligen inflammationsfasen, mjuk kallus-förbeningen, benbildningen (hård kallus-formation) och remoduleringsfasen. (Padilla et al 2016)

4.1.1 Osteogenesen

Osteogenesen kan förbättras genom LIPUS. Osteogenes innebär utveckling eller nybildning av skelettet och vid frakturläkning kallas detta Neo-osteogenes.

ALP är som tidigare nämndes i bakgrundsavsnittet är ett enzym som speciellt vistas där det sker mycket aktivitet. I en in vitro-studie enligt Hasegawa et al. (2009) kunde man

notera att ALP-nivåerna i skelettcellerna på frakturstället var markant högre i interventionsgruppen (LIPUS) jämfört med kontrollgruppen, särskilt dag 14 var statistiskt signifikant. Även dag 2, 4 och 7 visade stora skillnader. Undersökningen visade även att osteocalcin ökade med applicering av LIPUS jämfört med kontrollgruppen, osteocalcin är ett calciumbindande proteinhormon som behövs för att stärka skelettet och har även som funktion att styra metaboliska regleringen i skelettet. Studien gjordes dock bara på 8 testpersoner i interventionsgruppen och lika många i kontrollgruppen. Denna studie var av låg evidens enligt GRADE, studien framhävde att LIPUS ökar osteogenes-aktiviteten vid frakturskada testat på 5 tibiafrakturer, en nyckelbensfraktur och en fibulafraktur. Artikeln påvisade att LIPUS inte påverkar cellproliferation (produktion av nya celler på frakturstället), då det inte visade någon signifikant skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Det är med andra ord mer troligt att LIPUS optimerar cellerna än att de skulle stimulera ökning av fler celler. (Hasegawa et al. 2009 s. 266-269)

Baron et al. (2020) bekräftar vår teori (Wolffs lag) att osteocyterna ligger inblandat i en vätska som kallas interstitialvätska som också påverkas av LIPUS. Genom att ultraljudsbehandlingen kan påverka detta osteocyt-nätverk som benämns Lacunokanikulära nätverket kan osteogenesen accelereras. Detta baserat på att Lacunokanikulära nätverket styr osteocytregleringen och andra cellfunktioner i skelettet. Baron et al (2020) menar att osteocyterna är sensitiva för en viss typ av vibrationer och att det är detta som gjort LIPUS så effektivt i tidigare studier genom så kallad ”wall shear stress”. Osteocyterna är hörnstenarna bakom remoduleringsprocessen eftersom de kännetecknas av att vara mekanosensitiva till skillnad från andra cellkroppar. Detta motiverar att osteogenesen får en accelerande skjuts av LIPUS-behandling. (Baron et al. 2020 s. 1755)

4.1.2 Cytokiner

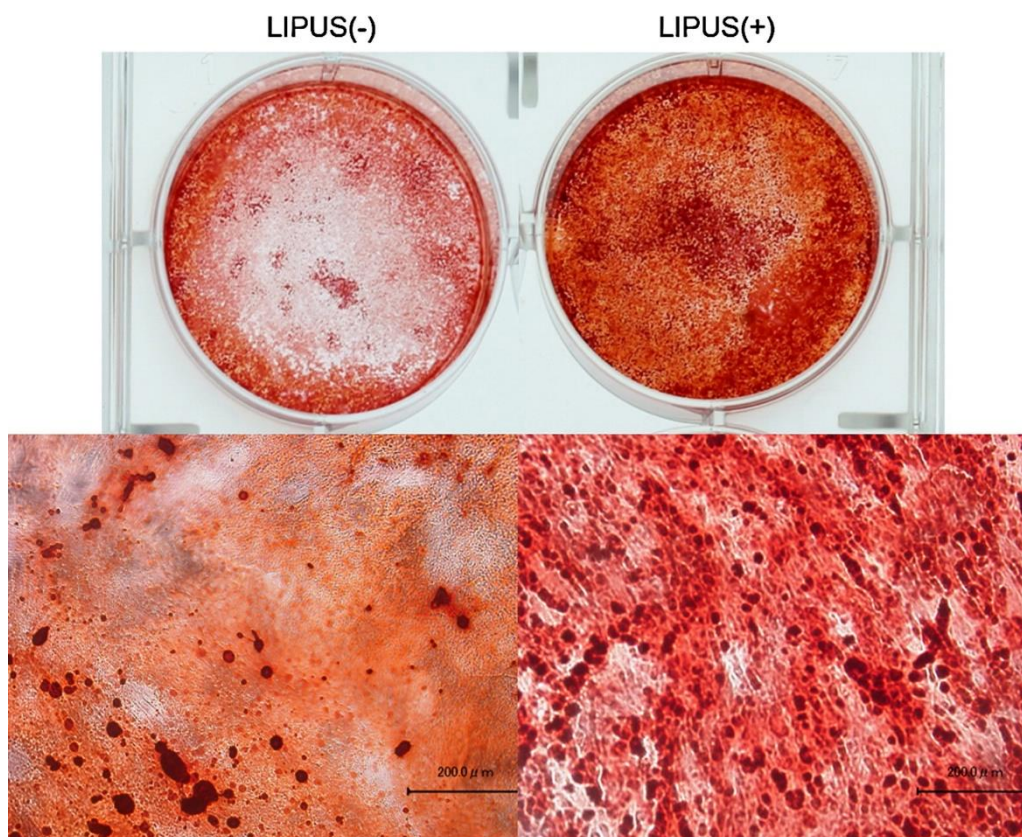
En in vitro-studie gjord på 12 människors läkning av käkfraktur, varav 6 fick LIPUS medan resterande fick ingen LIPUS. Läkning av käkfrakturer gynnas av hematoma mandibulära celler (MHC) och forskning visar att lågintensivt pulserande ultraljud accelererar denna effekt genom att stimulera olika typer av benbildande cytokiner. Dessa

cytokiner är så kallade morfogenetiska benproteiner (BMP) som enligt forskningen kan åstadkomma förbättrad benbildning. (Huang et al. 2015 s. 929)

Det är dock oklart hur LIPUS påverkar osteoblaster och benläkning. BMP spelar enligt evidens en avgörande roll vid osteogenesen (benbildningsprocessen). Cytokiner upptäcktes tack vare deras förmåga att inducera benbildning. Man vet i nuläget att det finns 20 olika typer av BMP. BMP-2, BMP-4 och BMP-7 är de som främst styr skelettets system och dess frakturläkning. Inställningarna som användes vid studien var 1,5 MHz, pulserande, 200 mikrosekunder och en intensitet på 30mW/cm². Dessa inställningar är de vanligaste och de som rekommenderas av SAFHC (Sonic Accelerated Fracture Healing System). Ultraljudet applicerades 20 min dagligen på 6 patienter med käkfraktur. I studien kontrollerade man BMP-nivåerna efter 0 dagar, 4 dagar, 8 dagar, 14 dagar och 20 dagar, såväl på gruppen som applicerades LIPUS (+) och gruppen som inte fick något ultraljud. Gruppen som inte fick något ultraljud benämndes LIPUS (-), även denna grupp bestod av 6 patienter. (Huang et al. 2015 s. 928-932)

Studien fick fram att LIPUS (+) visade tydligt högre BMP-2, BMP-4 och BMP-7 efter 4 dagar, 8 dagar, 14 dagar och 20 dagar jämfört med LIPUS (-). P-värdet för BMP-2 var bara statistiskt signifikant efter 20 dagar då det visade 0,001, vilket är statistiskt signifikant om P-värdet är lägre än 0,05. (Huang et al. 2015 s. 932-933)

BMP-4 visade klart högre inom LIPUS (+) än LIPUS (-) för 4 dagar, 8 dagar, 14 dagar och 20 dagar, BMP-4 var signifikant högre dag 14 jämfört med LIPUS (-). BMP-7 var högre i LIPUS (+) än LIPUS (-) dag 4, dag 8, dag 14 och dag 20. Interventionsgruppen hade en statistisk signifikant höjning dag 8 med ett P-värde på 0,034. Studien visade därmed tydligt och klart att LIPUS-behandling på käkfrakturer har en statistiskt signifikant positiv påverkan på läkningen. Huang et al. 2015 framhäver också: "The results of this study showed for the first time that the BMP-2, 4 and 7 gene expression levels of MHCs are increased by LIPUS stimulation" (Huang et al. 2015 s. 933).



Figur 2: Bild av Alizarin Red S staining-test av mandibulära hematoma frakturrelaterade celler (MHC) i Lipus (-) jämfört med LIPUS (+) dag 20 efter frakturen (Huang et al. 2015)

Figur 2 visar kalciumnivåerna i skelettet, Alizarin Red staining-testet känner av kalciumnivåerna och ju högre dem är desto rödare fläckar visar bilden. På bilden (se Figur 2) kan vi se att den LIPUS-behandlade frakturen har betydligt högre kalciumnivåer än kontrollgruppen (konservativ behandling utan LIPUS). (Huang et al. 2015 s. 933)

Enligt Kloen et al. forskning om BMP-2 och BMP-7 visar att uttrycket av dessa är nästintill obefintligt vid icke sammanläkta frakturer (misslyckade frakturläkningar) och Fajardo et al. stödjer även detta påstående genom att hävda att BMP-7 är högre i läkande frakturer än på ställen där det sker en icke-sammanläkning (nonunion) i människor. Dessa studier demonstrerar att BMP-2, 4 och 7 förstärker läkningen av frakturer och att LIPUS kan utgöra en värdefull resurs i framtida läkningar av frakturskador. Det är visserligen inte särskilt många deltagare i studien men detta är ändå en fingervisning om ultraljudets kapacitet. Enligt GRADE-skalan skattas studierna som låg evidens på grund av storleken

på observationsartiklarna. (Huang et al. 2015 s. 933-934; Fajardo et al. 2009 s. 3076; Kloen et al. 2012 s. 65-66)

BMP är känt för sin benbildande potential, den bidrar med stamcellsmigration i ett tidigt skede, differentiering av kondrocyter och benbildande celler och expansion av blodkärl respektive lymfkärl. BMP-2, 4 och 7 ska enligt teorin föranleda benbildande differentiering av benmärgsstamceller till osteoblaster och förorsaka att omogna osteoblaster snabbare omvandlas till mogna osteoblaster. Vilket gör att osteblastaktiviteten ökar och frakturläkningen samt broskutveckling optimeras. (Huang et al. 2015 s. 933)

Vi bedömer att evidensen är låga för att kunna hävda att LIPUS höjer de viktiga cytokin-nivåerna av BMP-2, 4 och 7 som i sin tur ökar aktiviteten i benbrottet som därmed läker snabbare. Anledningen att vi ger observationsstudien låga evidens är trots att LIPUS har kontrolltestats på ett noggrant och tillförlitligt sätt har studien ett begränsat urval av deltagare som inte är randomiserade som sänker evidensen enligt GRADE-gradiering.

4.1.3 Osteoplastaktiviteten

De kan dock inte producera ny benvävnad genast utan måste först bli mogna osteoblaster innan de kan påbörja bygget. Detta är något som LIPUS har bevisat accelerera, osteoplasterna på frakturområdet omvandlas med andra ord snabbare till mogna osteoblaster vilket i sin tur skyndar på nybildningen av benvävnad. Osteoplastaktiviteten ökas därmed vilket leder till förbättrad frakturläkning. (Aifantis et al. 2020, Rutten et al. 2016)

4.1.4 Vaskularisering (angiogenes)

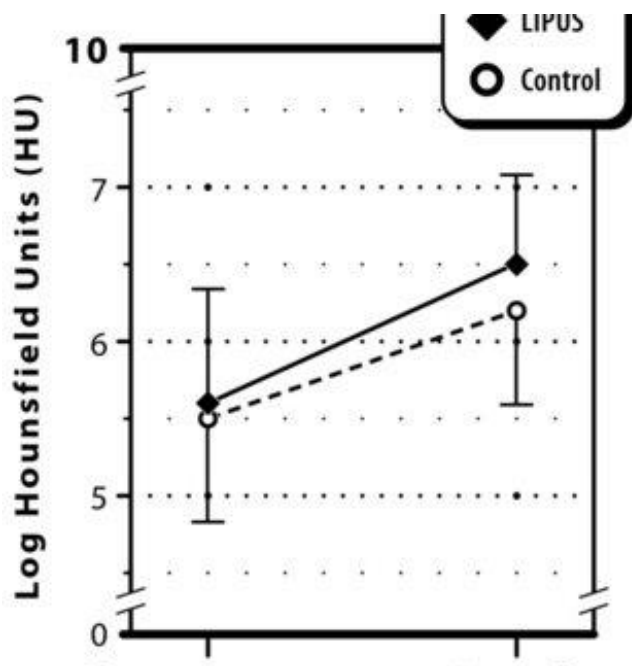
LIPUS tenderar att öka blodtillförseln till frakturstället. Det kan inte öka antalet blodkärl i området men däremot dilatera (vidga) de befintliga blodkärlen så att blod lättare rinner fram och genom ökad blodvolym kommer mer näring och andra viktiga partiklar som gynnar benbildningen. Blodkärlen blir med andra ord större och blodvolymen till

frakturstället ökar. Ju bättre blodcirkulation i den skadade vävnaden desto bättre för läkningen (Aifantis et al. 2020; Basardous Tajali et al. 2012 s. 351). En viktig beståndsdel i blodet som uppmärksammas i studier är så kallade vaskulära tillväxtfaktorer i blodbanan som påstås öka med hjälp av LIPUS-behandling exempelvis glukoproteinet trombocytrelaterad tillväxtfaktor. Dessa tillväxtfaktorer ökas med användning av LIPUS och medför att reglering av celltillväxt och celledelning förändras (Bashardoust Tajali et al. 2012 s. 351).

4.1.5 Mineralisering

LIPUS har enligt forskning en förmåga differentiera cellproduktionen, öka proteinsyntesen samt öka andelen tillväxtfaktorer i benvävnaden. Det medför att skelettet får en ökad ämnesomsättning i benvävnaden som gör att den callusformation som bildas blir hårdare och mer bastant eftersom byggmaterialet präglas av en mer resursrik arsenal. Enligt en dubbelt blindad randomiserad kontrollerad undersökning (RCT) av Shofer et al. med 101 deltagare (50 i interventionsgruppen och 51 i kontrollgruppen) angående LIPUS effekt på fördröjda öppna tibia-frakturer. Studien visade att LIPUS förbättrar bentätheten i öppna tibia-frakturer jämfört med kontrollgruppen. Studien pågick i 16 veckor (4 månader) och visar att LIPUS verkar fördelaktigt mot tibia-frakturer. Studien fann att både BMD-värdet (benmineraltätheten) ökade i interventionsgruppen och storleken på frakturspalten minskade snabbare jämfört med kontrollgruppen som fick låtsasbehandling. Undersökningen ägde rum på 6 olika sjukhus i Tyskland. Studien klassade vi som hög evidens på grund av dess RCT-design, dubbel-blindad och noggranna metodbeskrivning. (Shofer et al. 2010 s. 1-3).

Nedanstående bild (Figur 3) illustrerar CT-röntgen för fördröjda tibiafrakturer och den visar att den LIPUS-behandlade gruppen visar en bättre läkning än kontrollgruppen radiografiskt. Log Hounsfield Units (HU) är vanligt att använda när man är intresserad av mineraltätheten i skelettet som benämns BMD och är en indikator för styrkan på skelettet. Mineraltätheten definieras av halten kalcium per benenhet. (Shofer et al. 2010 s. 1-3) På bilden nedan (Figur 3) kan vi notera att LIPUS-gruppen visar högre mineraltäthet i frakturen än kontrollgruppen som fick låtsasbehandling. (Shofer et al. 2010 s. 4)



Figur 3. Skillnaden på mineraldensiteten mellan LIPUS och kontrollgruppen (Shofer et al. 2010 s. 4)

4.2 Studier där LIPUS inte haft effekt

Trots en stor andel positiva vetenskapliga studier som stöder användbarheten av LIPUS råder det fortfarande delade meningar om det faktiskt är effektivt mot frakturskador. I detta avsnitt beskrivs studier där LIPUS inte haft någon effekt på frakturstället. Flera av dessa är dessutom välgjorda undersökningar med många deltagare som innefattar randomiserade kontrollerade kliniska undersökningar (så kallade RCT-artiklar).

Enligt Rutten et al (2016), Schandelmeier et al (2017), Busse et al. (2016), Poolman et al. (2017), Biglari et al. (2016), Griffin et al. (2015), Simpson et al. (2017) har LIPUS ingen effekt på läkning av frakturskador. Dessa kliniska undersökningar respektive litteraturstudier av RCT-artiklar är dessutom av måttligt till hög evidens.

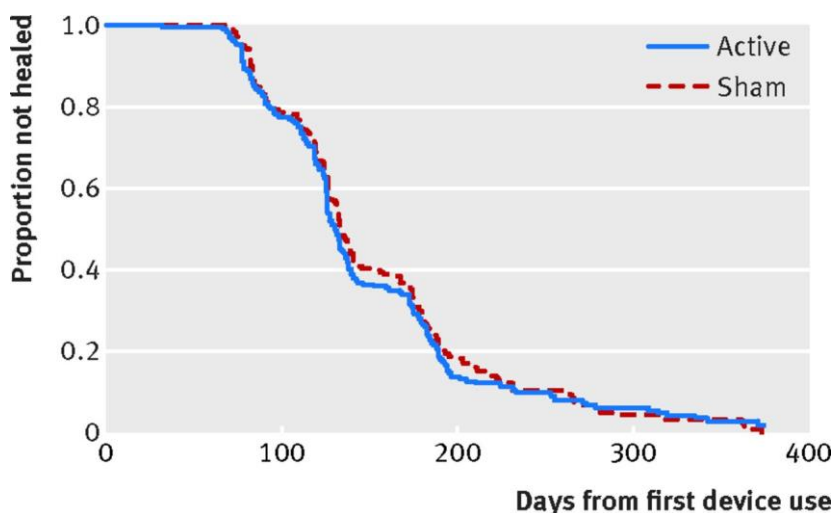
Enligt Busse et al. (2016) och deras randomiserade kontrollstudie (RCT-studie) med 501 deltagare som opererats för tibia-fraktur påvisades ingen skillnad mellan den LIPUS-behandlade gruppen jämfört med kontrollgruppen som fick falsk behandling. Studien gjordes 2016 med ett års följetong av patienterna, det gick varken se någon förbättring i funktionsförmåga eller radiografisk skillnad mellan interventionsgruppen och

kontrollgruppen. Studien var på färskta tibia-frakturer och som illustreras på Figur 4 följdes grupperna jämsides genom hela läkeprocessen. Bilden visar den radiografiska läkningen, men även funktionella parametrar som återgång till arbete utan begränsning, hantera full belastning samt återgång till vardagliga hushållsaktiviteter visade ingen skillnad mellan grupperna (se figur 4). (Busse et al. 2016 s. 2-4)

Enligt Poolman et al. (2017) finns det måttligt till starka evidens att ultraljud inte borde användas inom hälso- och sjukvården då de ekonomiska resurserna ofta är begränsade och ultraljudets effekt är allt för oviss och behandlingen allt för dyr för att satsa pengar på. "Lipus represents an unefficient use of limited health care resources" (Poolman et al. 2017 s. 2).

Andra problem med LIPUS-behandling enligt Poolman et al. är den dyra kostnaden för behandlingen och tillgången på utrustning samt patientbördan att behöva utföra appliceringen 20 minuter varje dag under ett års tid utan förbättring är särskilt frustrerande för såväl patient som för vårdgivaren. (Poolman et al. 2017 s. 5)

Poolman et al. (2017) anser att fortsatt forskning inom området inte kommer förändra evidensen och rekommenderar därför forskare att fokusera på andra interventioner som möjligtvis har större framgång.



Figur 4: Bild som påvisar utebliven effekt av LIPUS på Tibiafrakturer, blåa linjen symboliserar LIPUS-gruppen (250 deltagare) medan rödprickade linjen motsvarar gruppen (251 deltagare) som fick låtsasbehandling (Busse et al. 2016 s. 5)

4.3 LIPUS verkan på fördröjd frakturläkning/icke sammanläkt fraktur jämfört med färska frakturer

Enligt Adukia et al (2021) har LIPUS på färska frakturer större framgång än på icke-sammanläkta frakturer. LIPUS kan accelerera och stärka frakturläkningsförmågan men det är fortfarande osannolikt att det kan initiera en ny frakturläkningsprocess när den befintliga har slutat framskrida. De studier där de icke sammanläkta frakturerna visar högst andel läkningsframgång är när de har fått en så kallad ”revision surgery” det vill säga ytterligare operation på grund av misslyckad utgång på förra och då är det ju tveksamt om det är ultraljudet som är nyckeln till framgång eller om det är operationen och dess fixering efteråt? (Adukia et al 2020; Jinguishi et al 2007; Rutten et al. 2016)

Enligt Adukia et al. (2021) visade studien med 38 respondenter att endast 57,89 % av dessa icke sammanläkta frakturer på fullbordad ihop-läkning, vilket är en relativt svag statistik som visar att LIPUS inte är effektivt på icke sammanläkta frakturer (Aduktia et al. 2020). Även Jinguishi et al (2007) stöder denna teori om att LIPUS har bättre lycka på färska frakturer än icke sammanläkta frakturer. Jinguishi (2007) framhäver att LIPUS inte är kapabel till cellproliferation på frakturstället och bör därför hellre tillämpas på färska frakturer eftersom det inte kan initiera en ny läkningsprocess. Det måste finnas aktivitet på frakturstället för annars kan inte ultraljudet åstadkomma någon större skillnad (Jinguishi et al. 2007).

”LIPUS treatment does not stimulate cell proliferation, it appears unlikely that it can initiate the fracture repair process. This may be the reason the earlier the LIPUS treatment is started the higher the union rate was” (Jinguishi et al. 2007 s. 40). Även Rutten et al. bekräftar detta genom att poängtera att LIPUS är kapabel att accelerera frakturläkningen, men att initiera (starta) en frakturläkning enligt en studie med 429 deltagare verkar inte vara möjligt. (Rutten et al. 2016 s. 9)

Å andra sidan visade Schandelmaier et al (2017) en meta-analys på färska frakturer med 501 deltagare från 26 olika RCT-artiklar att LIPUS varken förbättrade den radiografiska läkningen, återgång till arbete eller förmåga till att hantera vikt bäring av struktur. Även

Busse et al 2016 gjorde en studie som även den var av hög evidens på läkning av färska tibia-frakturer och även den fann ingen signifikant skillnad mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen. Det betyder att LIPUS som stimulerande verktyg mot färska frakturer är också ifrågasatt.

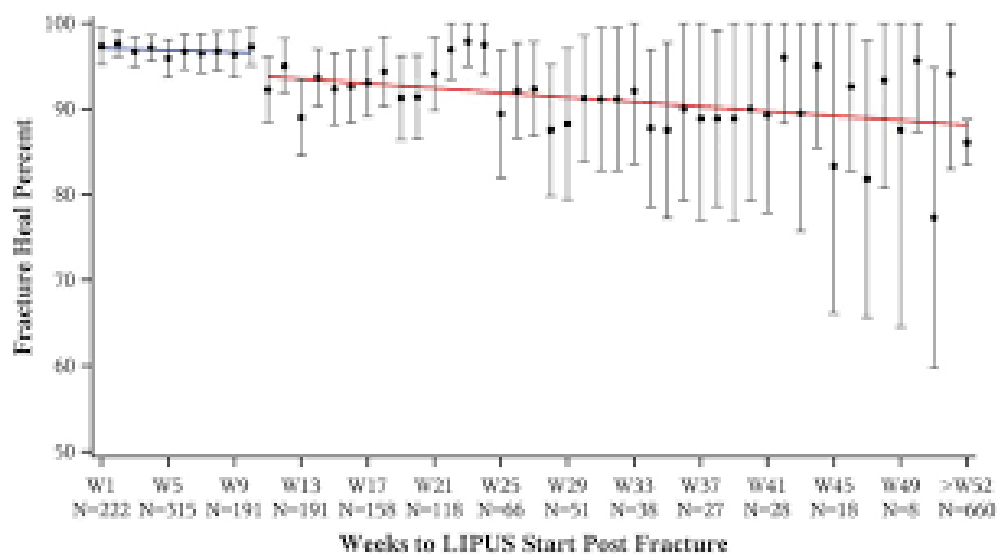
Enligt Watanabe et al. 2010 är läkningsgraden för LIPUS på fördröjda och icke sammanläkta frakturer (s. 1):

- Ungefär 67 % för humerus-frakturer
- Ungefär 90 % för radius- och ulnafrakturer
- Ungefär 82 % för femur-frakturer
- Ungefär 87 % för tibia- och fibulafrakturer

LIPUS förbättrar läkningen genom sin mikrofriktion på frakturstället som medför ökad produktion av COX2 (cyklo-oxygenase 2) och uppgradering av genproduktionen som ansvarar för endokondrala förbeningen i skelettet och förändring i angiogenesisen (blodkärlsstrukturen). Det är dock viktigt att komma ihåg att om smärtstillande läkemedel (anti-inflammatoriska läkemedel som paracetamol) används hämmar man såväl den naturliga frakturläkningen som den accelererande skjuts som ultraljudseffekten kan bistå med. NSAID läkemedelspreparat hämmar COX2-enzymet som ansvarar för inflammatoriska celler som utgör en viktig roll i frakturläkningen. Vid studier på ämnet är det ofta upp till patienten att sköta sin egenvård med LIPUS 20 minuter dagligen, men om patienten tar smärtstillande läkemedel under läkningstiden påverkas resultatet av behandlingen. Detta stycke antyder att LIPUS borde göra mest nytta under inflammationsfasen gällande läkning och borde därför påbörjas i ett tidigt skede när frakturen fortfarande är färsk. (Aduktia et al. 2020)

Enligt Zhao et al finns det däremot en risk att applicera ultraljud under den inflammatoriska fasen. Det vill säga inom första veckan efter frakturskadan. Under den inflammatoriska fasen ökar antalet syreradikaler omkring läkningsområdet. LIPUS behandling ökar genomträngligheten i cellmembranet vilket kan orsaka att dessa syreradikaler kan vaggas homeostasen på problemområdet. Koncentrationsförändringen kan störa läkningen och dessutom skada friska celler. Forskningen var dock av låg evidens. (Zhao et al. 2010)

Zura et al påstår att effekten av LIPUS-behandling påverkas markant när behandlingen inleds. Studien gjordes på 5983 deltagare, samtliga testpersoner hade fått LIPUS fast med start olika tidpunkter efter sin respektive fraktur. Zura et al diskuterar vidare att det finns en inflektionspunkt (böjningspunkt) där LIPUS effekt tappar i slagkraft som stimulerande läkningsverktyg relaterat till tid. Hypotesen hävdar att det är en viss tidpunkt (X veckor efter fraktur) som LIPUS läkande effekt börjar avta mellan vecka 2 till vecka 12. Figur 6 visar just denna böjningspunkt när LIPUS läkningsgrad (healing rate) sjunker och detta sker efter vecka 10 enligt denna studie med 5983 deltagare av måttlig evidens. Denna figur visar att LIPUS är mer effektivt som behandling om det tillämpas i ett tidigt skede. LIPUS tenderar inte ha någon skillnad i läkningsprognos om det inleds mellan vecka 1 eller 8 så länge det sker innan böjningspunkten (inom 10 veckor). Böjningspunkten illustreras i figuren som gapet mellan den blå och röda linjen (se Figur 5). Zura stöder därmed att färska frakturer med LIPUS har större effektivitet än på fördröjda- eller icke sammanläkta frakturer.



Figur 5. Frakturläkning för de 8 vanligaste frakturerna, LIPUS effekt på frakturläkning relaterat till behandlingsstart (notera böjningspunkten efter 10 veckor) (Zura et al. 2017 s. 250)

“Exclusion of fractures that are 2–12 weeks old could potentially deny access to patients who might benefit from LIPUS” (Zura et al. 2017 s. 250). Definitionen av färska frakturer (första 8 dagarna efter fraktur) gör att LIPUS inleds antingen jättetidigt i

läkningsprocessen eller väntar tills det gått 3 månader innan man överväger LIPUS på så kallade fördröjda- (delayed union) eller icke sammanläkta frakturer (nonunion). Vilket kan vara synd med tanke på att många patienter som får LIPUS efter 12 veckor hade gynnats mer om de fick det exempelvis efter 8 veckor istället. LIPUS borde inte betraktas som bara färsk fraktur eller fördröjda frakturer, kanske skulle LIPUS ha bäst effekt om det sätts igång någonstans mellan en färsk och fördröjd fraktur. (Zura et al. 2017)

Ovanstående stycken innebär att människor som skulle ha potential att gynnas av LIPUS-behandling mellan dessa veckor troligen ”faller mellan stolarna” och behandling uteblir. Dessa kanske får LIPUS efter 3-månaders misslyckad läkning, men studier visar att LIPUS har större framgång om det startas i ett tidigt skede och patienterna hade därför haft större chans till lyckad läkning om det inletts tidigare. Zura et al. kritiserar definitionen av färsk fraktur eftersom det begränsar LIPUS potential: “To use the term ‘fresh fracture’ as only descriptive of a fracture that is less than 8 days old is incorrect, inappropriate, and unnecessarily restrictive. Most importantly, such an interpretation should never be used to restrict patient care” (Zura et al. 2017 s. 251).

Metatarsala frakturer är så kallade tåbens-frakturer, dessa är ungefär lika vanliga att operera som att behandla konservativt. LIPUS har visat sig ha en särskilt positiv effekt på metatarsala frakturer oavsett färsk fraktur eller fördröjd (Anderson et al. 2019; Nolte et al. 2016; Teoh et al. 2018). Läkningsbedömningen (healing rate) visade 97,3 % för LIPUS-gruppen och 95,7 % för operationsgruppen. Det vill säga av 594 patienter med fördröjd frakturläkning, lyckades LIPUS åtgärda läkningen vid 578 fall. Jämfört med operation som resulterade i 566 läkta fördröjda frakturer av 594 möjliga. (Anderson et al. 2019 s. 114)

Det är enligt Aifantis et al osäkert att dra slutsatser gällande LIPUS effekt på icke sammanläkta frakturer (nonunion) på grund av heterogeniteten på studierna. Det som dock har påvisats är att LIPUS har varit mer framgångsrikt när frakturgapet varit relativt litet och när patienten inte lider av infektion. LIPUS effekt är större när frakturmiljön är stabil och när frakturen kännetecknas av att vara hypertrofisk. (Aifantis et al. 2020 s. 4; Adukia et al. 2021)

4.4 Summering av resultat och dess evidensgradering

Det blir en ökad osteogenes, vaskularisering (angiogenesen), mineraliseringen och celldifferentieringen på frakturstället på grund av det lågintensiva pulserande ultraljudets mikro-vibrationer. Viktiga beståndsdelar som ökar i och med LIPUS är cytokiner, VEG2, COX2, ALP, halten inflammatoriska celler, cellmembranet blir mer permeabelt som ökar kalciumhalten till frakturområdet, ökad volym av BMP-2, BMP-4 och BMP-7 samt fler mesenkymala stamceller som ökar genuppsättningen och osteoblastaktiviteten i frakturområdet. Exakt hur det kommer sig att LIPUS genererar dessa förändringar och förbättrar läkningen är ännu oklart.

LIPUS kan dock inte generera en cellproliferation, det innebär att om frakturläkningen har stagnerat kan inte behandlingsmetoden initiera en ny läkningsprocess. LIPUS har förmågan att celldifferentiera och därmed stimulera en redan befintlig läkeprocess. Det innebär att denna typ av ultraljudsbehandling lämpar sig bättre mot frakturer i ett tidigt stadium (färska frakturer) jämfört med fördröjda och icke sammanläkta frakturer som tidigast börjar behandlas tidigast efter 3 månader.

Vår studie inkluderade 27 artiklar, varav 4 in vitro-studier. Äldsta artikeln var från 2007 (Jinguishi et al. 2007) och den nyaste artikeln var från 2021 (Adukia et al. 2021). Största problemet gällande artiklarna var att de belyste olika frakturer och saknade i många lägen information om bortfall, vilket försvårade bedömningen av risk för BIAS och dess evidensgrad (se Tabell 1). Tabellen visar att 7 artiklar höll hög evidens, men att 12 studier var av måttlig evidens och 8 av låg evidens. Evidensgraderingen följde särskilt bilaga 2 och bilaga 3 för att rangordna respektive artikel.

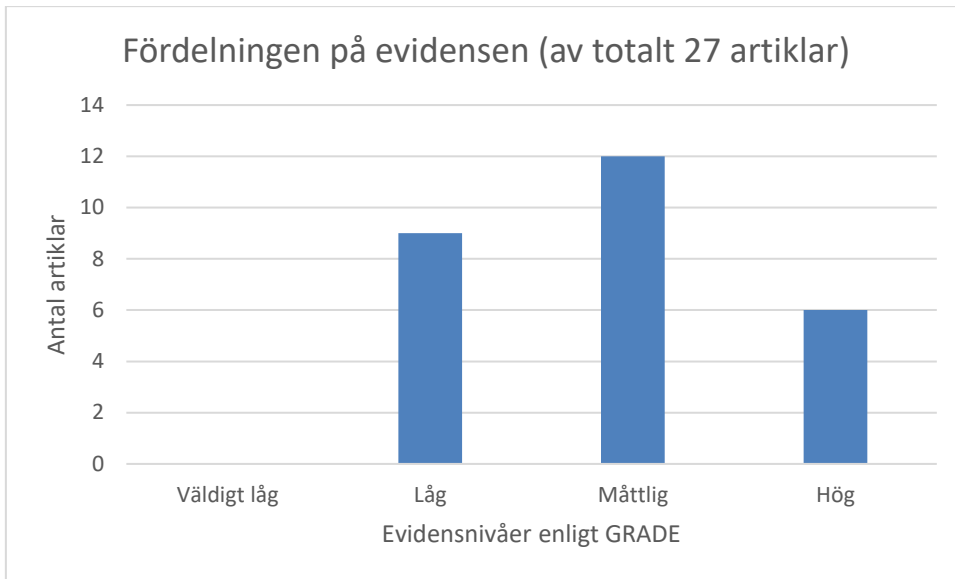
Artiklar av hög evidens förespråkar att lågintensivt pulserande ultraljud inte har någon effekt eller i bästa fall en marginell förbättring av läkningen förutom Shofer et al. 2010 som hittade positiv effekt på tibia-frakturer. Studier av låg och måttlig evidens visade däremot att det har potential som stimulerande verktyg för att förbättra läkningsförmågan på frakturer. Frakturgapet hade stor betydelse för LIPUS förmåga att påverka läkningen, vid frakturspalt på över 10 mm anses inte LIPUS ha någon effekt. Relativt små frakturgap som metatarsala frakturer har bekräftats läka betydligt bättre med LIPUS-behandling. (Adukia et al. 2021; Aifantis et al. 2020)

Tabell 1. Evidensgradering av respektive artikel enligt GRADE i denna litteraturstudie

Författare	Studier artikeln	Design	BIAS-risk	Pat. (n)	Bortfall	Effekt	Evidens
Adukia et al. 2021	En studie	Observ.	Minimal	46	8	Låg effekt	måttlig
Aifantis et al. 2020	39 studier	Översikt	Delvis	-	Oklart	Negativ	Måttlig
Aleem et al. 2016	En studie	Granskn.	Minimal	622		Negativ	Hög
Anderson et al. 2018	En studie	Observ.	Låg	256	Saknas	Positiv	Måttlig
Bashardoust 2012	23 artiklar	Översikt	Delvis	301	Saknas	Pos neg	Måttlig
Biglari et al 2016	En studie	Observ.	Minimal	73	0	32,8% neg	Måttlig
Busse et al. 2009	13 studier	Meta-RCT	Minimal	268	oklart	33,6% pos	Måttlig
Busse et al. 2016	En studie	RCT	Minimal	501	77	Ingen	Hög
Fajardo et al. 2009	En studie	Pilotstudie	Låg	15	Ingen	Positiv	Låg
Griffin et al. 2015	12 studier	Cochrane	Måttlig	622	Saknas		Måttlig
Hasegawa et al. 2009	En studie	Observ.	Låg	12	0	Positiv	Låg
Huang et al. 2015	En studie	Observ.	Låg	6	0	Positiv	Låg
Jinguishi et al. 2007	En studie	Observ.	Låg	72	saknas	Neutral	Måttlig
Kloen et al. 2012	En studie	Observ.	Låg	16	2	inte LIPUS	Låg
Leighton et al. 2019	13 studier	RCT	Hög	1441	Saknas	Pos. 82%	Måttlig
Liu et al. 2014	En studie	Original	Låg	81	20%		Låg
Lou et al. 2017	12 artiklar	RCT	Låg	887	50	Positiv	Hög
Nolte et al. 2016	En studie	Observ.	Måttlig	594	saknas	Positiv	Låg
Rutten et al. 2016	24 studier	Meta-RCT	Låg	429	Saknas	Negativ	Hög
Schandelmaier et al. 2017	26 studier	Meta-RCT	Minimal	501	saknas	Negativ	Hög
Shofer et al. 2010	En studie	RCT	Minimal	101 DB	Litet*	Positiv	Hög
Simpson et al. 2017	En studie	RCT	Låg	62		Negativ	Hög
Teoh et al. 2018	En studie	Original	Måttlig	30	3	Positiv	Låg
Watanabe 2010	En översikt	Översikt	Låg	-		Neutral	Måttlig
Zhao et al. 2010	En studie	Översikt	Måttlig	Framgår ej	Framgår ej	Negativ	Låg
Zura et al. 2017	En studie	Observ.	Låg	5983	Framgår ej	Positiv	Måttlig
Zura et al. 2015	En studie	Observ.	Låg	5765	1575	Positiv	Måttlig

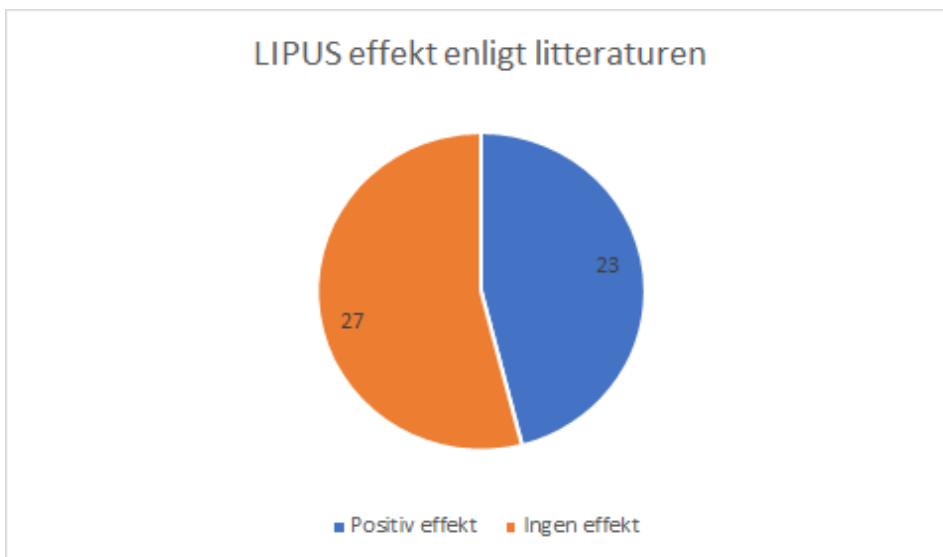
De fyra in vitro-studierna bestod av Fajardo et al 2009, Hasegawa et al. 2009, Kloen et al. 2012 och Huang et al. 2015. In vitro-studierna togs med för att hjälpa till att besvara första frågeställning om hur LIPUS verkar på frakturstället. Vi identifierade 4 viktiga faktorer för stimulerad frakturläkning; vaskularisering (blodkärlen ökar i volym), mineralisering (kalciumnivåerna på frakturstället ökar), BMP (bone morphogenetic protein), mesenkymala stamceller och ALP till frakturstället ökade, aktivering av fler cytokiner (signalprotein) som medförde att fler omogna osteoblaster aktiverades till produktiva osteoblaster. Artiklarna var av låg evidens på grund av designen observationsartikel och få deltagare (minimum 6 deltagare i Huang et al och maximum 15 deltagare i Hasegawa et al). Enligt Rutten et al. (2016), Baron et al. (2020) beror dessa effekter på Wolffs lag, osteocyterna har ett sensoriskt nätverk som ständigt anpassar sig efter skillnader i trycket, ökar trycket plötsligt så skapas förändringar som benämns celldifferentiering på frakturstället. Detta leder till att benbildningen både förstärks och effektiviseras.

Vi följde våra inklusionsteorier och fokuset låg på att hitta artiklar som belyste LIPUS effekt. Vi hittade 6 artiklar av hög evidens. Vi fann också en annan artikel av hög evidens (10/10 på PEDRO) men på grund av att studien var LIPUS-effekt på artros valdes den bort. 12 studier var av måttlig evidens och resterande 9 artiklar var av låg evidens (se figur 6). Stapeln över "Väldigt låg"-kategorin existerar inte eftersom vi uteslöt samtliga artiklar inom denna GRADE:s skala. Samtliga artiklar fick vi fram genom så kallad Peer reviewed filter vid artikelsökning, vilket innebär att de har gått igenom en akademisk process innan de blivit publicerade. Många studier som såg relevanta ut visade sig vara studier gjorda på djur och togs därför bort. Även studier på osteotomier, ligament- och andra senskador uteslöts.



Figur 6. Den systematiska litteraturstudiens evidensfördelning

När det gäller forskning på fördröjda frakturer och icke sammanläkta frakturer anser vi att forskningen har brister då dessa ofta karakteriseras av att endast ha en interventionsgrupp, det vill säga avsaknad av kontrollgrupp. De mäter läkningsgraden (healing rate) bland fördröjda och icke sammanläkta frakturer, forskarna betraktar LIPUS som primär orsak till den lyckade läkningen utan att ta hänsyn till att andra faktorer kan spela en avgörande roll.



Figur 7. LIPUS effekt enligt litteraturen

Cirkeldiagrammet (Figur 7) visar fördelningen av effekten av litteraturen i arbetet. Studier av hög kvalitet fick tre poäng, studier av måttlig kvalitet fick två poäng och studier av låg kvalitet fick ett poäng. Som det redan tidigare redogjordes fanns det flera studier av högre kvalitet som inte visade effekt av LIPUS. Det fanns dock flera studier som visade effekt respektive ingen effekt.

Cochrane-studier brukar oftast bekräftas som det säkraste evidensmässiga man kommer en forskning. Griffin et al. från 2015 är en Cochrane-studie som dock har allt för många brister att klassas som hög evidens. Studien säger till och med själva att studien är av låg-måttlig evidens och har hög BIAS. Studiens största problem var dess heterogenitet det vill säga kraftig ojämnhet (Aleem et al. 2016 s. 1553). Heterogeniteten på LIPUS-studier är vanligaste problemet på denna typ av forskning, testgruppen visar alltså ofta stor spridning i utfall.

5 DISKUSSION

I denna del analyseras resultatet kopplat till tidigare forskning. I diskussionen utvärderas litteraturstudien och vi visar vad vi kan dra för slutsatser efter detta lärdomsprov. Vi förklarar i detta avsnitt vad studien har bidragit med till det vetenskapliga området samt vad praktiska fysioterapikliniker kan dra för lärdomar genom att ta del av detta innehåll.

Utöver ovanstående beskrivningar av detta avsnitt, kommer vi även ha en metoddiskussion, vilket innebär en kritisk granskning av vår egna metod och vilka begränsningar som föreligger. Kunde man gjort denna studie på ett annorlunda sätt? Diskussionsdelen avslutas med rekommendation om vidare forskning.

5.1 Kring metoden och artikelgranskningen

Vi delade upp litteraturlistan på hälften så fick respektive författare granska lika många artiklar. Vi vet att det skulle bli mer tillförlitlig litteraturgranskning om båda hade granskat respektive artikel tillsammans. Vi valde denna metod för att minska tidsomfattningen för granskningen. Vid osäkerhet gällande någon artikel tog vi hjälp av den andra författaren för att bedöma dess evidens.

Vi följde SBU:s bilagor samt riktlinjerna för GRADE huruvida man granskar evidens gällande vetenskaplig forskning. Vi klassade vardera artikel enligt de fyra evidensnivåerna: väldigt låg evidens, låg evidens, måttlig evidens och hög evidens. Om det fanns artiklar som vi ansåg höll väldigt lågt evidens togs dem bort.

En annan utmaning under denna granskningsprocess har varit översiktsartiklar som delvis använder samma artiklar. Detta gäller främst RCT-artiklarna där författarna har gjort en översikt och eftersom LIPUS-området inte har många av ovanstående kaliber används flera artiklar upprepande gånger. Detta föranleder att vi som granskare blir konfundersamma hur detta påverkar litteraturstudien. En annan begränsning med vår artikelstudie är att vi har tre studier som har författare som är anställda av Bioventus. Det vill säga företaget som ligger bakom denna standardiserade LIPUS-produkt. Även om dessa artiklar också har med forskare på olika universitet som inte är kopplade dit, leder

det till risk för BIAS i och med att författarna riskerar att vara partiska. Detta skulle kunna föranleda att innehållet blir snedvridet för att uppfylla andra ekonomiska intressen. Vi har därmed tagit bort en sådan artikel och två andra har tagits med men med ökad varsamhet hos oss som granskare.

En annan brist gällande vår litteratur är att det är många olika frakturer inblandade och det resulterar i att det blir svårt att generalisera. Trots många deltagare i en meta-analys, kan det finnas allt från clavícula (nyckelben), mandibula (käkben), humerus (överarmsben), radius (strålben) och tibia (skenben) samt metatarsalben (tåben) i studien, det blir med andra ord svårt att summera artikeln på grund av dess variation.

När det gäller forskning på fördröjda frakturer och icke sammanläkta frakturer anser vi att forskningen blir svårtolkad då dessa ofta karaktäriseras av att endast ha en interventionsgrupp utan kontrollgrupp att jämföra med. De mäter läkningsgraden (healing rate) bland fördröjda och icke sammanläkta frakturer, forskarna betraktar det som att framgången baseras på LIPUS-behandlingen. Vi tror dock att det är aningen naivt att inte beakta andra faktorer som skulle kunna bidra till denna läkning såsom revision surgery (andra operation och fixering), kost, sömn och människokroppens komplexitet. När det inte finns någon kontrollgrupp att jämföra med, hur vet vi att läkningsprocessen är orsakad primärt av LIPUS?

5.2 Resultatdiskussion

När vi skrev bakgrundsdelens med tidigare forskning till detta lärdomsprov upplevdes LIPUS som positivt och effektivt med starka evidens. När vi nu summerar det efter vår resultatdel är effekten tveksam och studier med högsta evidens i studien konstaterade ingen effekt.

Vi noterade stora skillnader mellan världsdelar i denna litteraturstudie, exempelvis bestod artiklarna från Asien av endast positiv forskning, USA var också mer positiva än Kanada och Europeiska länder som Tyskland och Holland. Vad dessa stora skillnader beror på är svårt att avgöra, men helt klart intressant. Forskarkulturen kan möjligtvis variera då amerikanska och asiatiska forskare kanske är mer intresserade av att framhäva sina studier

än exempelvis Australien, Kanada och Tyskland som är mer neutrala i sitt förhållningssätt. Om forskningen tenderar att vara positiv i det land där undersökningen utförs är också chansen större att ultraljudets effekt fortsätter visa positivt då både forskare och patienter kan ha större tilltro till produkten eftersom man påverkas av sin omgivning. Asiatiska individer är också mindre till kroppsstorlek i förhållande till européer, vilket kan medföra att frakturgapet på dessa är mindre och därmed lättare att läka med ultraljudsbehandling. Det hade varit intressant med forskning från Finland och Sverige för då hade det varit lättare att få ett sammanhang gällande dess potential i Norden.

Enligt 6 artiklar med hög evidens visar att LIPUS inte har någon effekt. Vi tycker även Poolman et al. (2017) resonemang om LIPUS är delvis försvarbart. Varför satsa mycket tid och ekonomi på en utrustning som är osäkert om den funkar. Behandlingen kan vara frustrerande att genomgå i ett års tid utan förbättring som vid tibia-frakturer. Personen kan vid en sådan erfarenhet också tappa tilltro till sjukvården och det är ett scenario som forskare och samhälle borde undvika. Om folk inte värdesätter hälso- och sjukvården blir placebo-effekten inskränkt, vilket medför att människors trygghetskänsla och välbefinnande skulle minska.

En intressant aspekt som vi uppmärksammade var NSAID-läkemedelspreparatens (inga steroida anti-inflammatoriska läkemedel) hämmande effekt på frakturläkning. Det innebär att exempelvis smärtstillande läkemedel som individer tenderar att ta när de har ont kommer hämma deras frakturläkning. Ultraljud har motsatt effekt, det stimulerar nämligen den inflammatoriska processen. Aspenberg (2014) framhävde att den viktigaste fasen i frakturläkningen är inflammationsfasen för det är då aktiviteten är som störst och som förbereder vägen för en optimal frakturläkning. Detta motiverar att LIPUS bör tillämpas i ett tidigt skede då inflammationsfasen fortsatt pågår i kroppen för att vara effektivast möjlig. Denna teori kring inflammationsfasen och dess betydelsefulla inverkan på läkning samt LIPUS stimulerande effekt bekräftades av Aduka et al. (2021) som också påpekade NSAID-läkemedlens hämmande effekt av läkningen.

Aifantis et al. (2020) menar att om forskning ska fortsätta om LIPUS-området måste heterogeniteten på studierna minska, för just nu är det omöjligt att dra säkra slutsatser gällande dess effektivitet på frakturer (Aifantis et al. 2020 s. 1). Vår Cochrane-studie (Griffin et al. 2015) hade ett I^2 -värde på 90 %, heterogeniteten är därmed

uppseendeväckande hög. Ska man få mer klarhet i detta vetenskapliga område räcker det inte med mer forskning. Hela forskningsupplägget måste möbleras om så att fokuset för varje studie är smalare. Fler randomiserade kontrollerade undersökningar behövs som specialiserar sig på en viss frakturtyp. Det går inte att göra en ”gott och blandat”-studie där du har 6 olika frakturer med, där också vissa har behandlats med operation innan LIPUS och andra konservativt. Det blir för stora ojämnheter som leder till att studiernas resultat urholkas och det blir komplicerat att få en klar bild över innehållet.

En kontraindikation för LIPUS-behandling är frakturgap över 10 mm, storleken på frakturspalten spelar nämligen avgörande roll för huruvida stor nytta LIPUS kan göra på frakturstället. Metatarsala frakturer har visat sig vara mest fördelaktigt för användning av LIPUS som stimulerande verktyg. Även på båtbensfrakturer (Scaphoideum) och käkbensfrakturer (mandibula) har LIPUS haft en positiv effekt. Dessa frakturer tar heller inte i närheten av lika lång tid som en tibia-fraktur att behandla, vilket också gör att kostnaden för uthyrning av ultraljud-utrustningen blir avsevärt billigare och mindre tidskrävande.

5.3 Slutsatser

Det är svårt att dra några generella slutsatser gällande denna litteraturstudie då litteraturen visar stor variation kring LIPUS effekt på frakturläkning. Enligt artiklarna med högst evidens i denna systematiska litteraturstudie kan vi konstatera att dessa talar emot LIPUS potential vid frakturskador. Det finns dock studier med måttlig evidens som är positiva till LIPUS som stimulerande behandling som man också bör ta i beaktande. Till följd av denna studie rekommenderas vidare forskning om LIPUS som potentiellt verktyg på frakturläkning då ovissheten fortfarande är ett faktum. Vi uppmuntrar framförallt till mer forskning om den funktionella rehabiliteringen i samband med LIPUS-behandling och definitivt smalare forskning, studier borde fokusera på en sorts fraktur istället för flera samtidigt.

Vad har då denna studie tillfört det vetenskapliga området och den kliniska praktiken? Lågintensivt pulserande ultraljud kan inte initiera en ny läkningsprocess eftersom man har konstaterat att modulen inte kan generera någon ökad cellproliferation på frakturområdet. LIPUS ska därför betraktas mer som en tilläggsbehandling än

huvudsaklig behandling för att läka komplicerade frakturer. LIPUS har bäst potential om det kommer igång i ett relativt tidigt skede i läkningsprocessen och om frakturgapet är förhållandevis litet. LIPUS effekt på färsk fraktur jämfört med fördröjda frakturer samt icke sammanläkta frakturer visar på ”spridda skurar” och det är därför svårt att säga när LIPUS har bäst verkan. Färsk fraktur verkar dock ha ett övertag då stimulerandet av inflammationsfasen borde lämpa sig för LIPUS.

LIPUS påverkan på frakturstället har att göra med dess integration med celltyper på frakturstället som medför en kedjereaktion som i slutändan skapar ökad osteoblastaktivitet och permeabilitet (inläppsförmåga) för ökad blod- och näringstillförsel som gör den nya kallusen mer hållfast. Sistnämnda mening är en teori som är baserad på in vitro-studier gällande LIPUS effekt på frakturläkning som fortfarande inte är vedertaget, hur LIPUS stimulererar vävnad till snabbare frakturläkning är ännu inte bevisat. En teori som vi fann i tidigare forskning var Wolffs lag enligt Coords et al. (2011) och Aspenberg (2014). Resultatartiklar som Rutten et al. (2016) samt Rutten (2013) och även Báron et al. 2020 bekräftade denna teori kring hur LIPUS förbättrar frakturläkningen.

På tibia-frakturer har LIPUS haft sämre lycka än till exempel vid metatarsala- och mandibulära frakturer som kan relateras till att frakturgapet har stor betydelse för LIPUS eventuella påverkan. LIPUS bör med andra ord inte tillämpas på för avancerat ”frakturpussel”. Ultraljud borde troligtvis inte användas frekvent på privata mottagningar då evidensen för dess effekt är osäker och som fysioterapeut bör man ha andra ”verktyg i verktygslådan” som är mer skräddarsydda för patientens besvär att tillämpa istället.

LIPUS har visat sig vara mer fördelaktigt på patienter som har nedsatt läkningsförmåga på grund av diabetes eller rökning jämfört med dess inverkan på fullt friska. LIPUS bör enligt oss bara användas vid specifika fall då den naturliga frakturläkningen (konservativ behandling) eller eventuella operationen inte varit tillräcklig för att få skadan att läka. Vi anser att det är en alltför tidskrävande och kostnadskrävande behandling för att användas i hög utsträckning. Sjukvården och fysioterapin har varken tid eller pengar att bedriva sådan behandling som kräver 20 minuter per dag när effekten inte har säkra evidens. Det kan också vara frustrerande för individer att lägga ned 20 minuter dagligen under ett års tid utan några tydliga resultat som i fallet med tibia-frakturer (Busse et al. 2016). Med

detta sagt anser vi att användningen av LIPUS-behandling bör endast övervägas om 3-månaders kontrollen av frakturen visar på försämrad läkning än förväntat. Vi stöder därmed Biglari et al. (2016) slutsats: Att ultraljud borde bara övervägas på enstaka patientfall istället för stor patientgrupp.

KÄLLOR

- Adukia, V., Al-Hubeshy, Z, Mangwani, J., 2021, Can low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) be used as an alternative to revision surgery for patients with non-unions following fracture fixation? *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 13, s. 147-155.
- Aifantis, I. & Pantelis, M., 2020, The role of biophysical enhancement: LIPUS, ESWT and PEMF's, *Journal of research and practice on the musculoskeletal system*, s. 1-6.
- Aleem, I. & Bandari, M., 2016, Cochrane in Corr: Ultrasound and shockwave therapy for acute fractures in adults (review). *Clinical orthopaedics related research*, 474, s. 1553-1559.
- Anderson, R., Parekh, S., Braid-Forbes, MJ. & Steen, G., 2019, Delayed healing in metatarsal fractures: Role of low intensity pulsed ultrasound treatment. *The journal of foot & ankle surgery*, 58, s. 1145-1151.
- Aspenberg, P, 2014, Benvävnad och frakturläkning (Rapport), Linköpings Universitet Electronic Press, s. 1-6.
- Bashardoust Tajali, S., Houghton, P., Macdermid, JC., Grewal, R., 2012, Effects of low-intensity pulsed ultrasound therapy on fracture healing: A systematic review and meta-analysis, *Am J Phys Med Rehabil*, 91(4) s. s. 349-367.
- Baron, C., Nguyen, V.H., Naili, S. & Guivier-Curien, C., 2020, Interaction of ultrasound with bone remodelling: A multiscale computational study, *Biomechanics and modelling in mechanobiology*, 19, s. 1755-1764.
- Biglari, B., Yildirim, T., Swing, T., Bruckner, T., Danner, W., Moghaddam, A., 2016, Failed treatment of long bone nonunions with low intensity pulsed ultrasound, *Arch Ortop trauma surgery*, 136, s. 1121-1134.
- Bioventus, 2019, Tillgänglig: <https://www.pinterest.com/pin/251075747949040089/>
Hämtad: 3.5.2021 (Figur 1).
- Busse, J., Kaur, J, Mollon, B., Bhandari, M., Tornetta, P., Shünneman, H & Guyatt, G., 2009, Low intensity pulsed ultrasonography for fractures: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 351, 1136, s. 1-9.
- Busse, J, Bhandari, M., Einhorn, T., Schemitsch, Heckman, J., Tornetta, P., Leung, KS., Heels-Hansdell, D., Makusso-Kallyth, S., Della Rocca, G., Jones, C. & Guyatt, G., 2016, Re-evaluation of low intensity pulsed ultrasound in treatment of tibial fractures (TRUST): Randomized clinical trial. *BMJ*, 355, 5351, s. 1-7.

- Coords, M., Breitbart, E., Paglia, D., Kappy, N., Gandhi, A., Cottrell, J., Cedeno, N., Pounder, N., O'Connor, P & Lin, S., 2011, The effects of low-intensity pulsed ultrasound upon diabetic fracture healing, *Journal of orthopaedic research*, 29, s. 181-188.
- Ericson, E. & Ericson, T., 2012, Medicinska sjukdomar (4:e upplagan). Studentlitteratur AB, Lund.
- Fajardo, M., Liu, CJ. & Egol, K., 2009, Levels of expression for BMP-7 and several BMP antagonists may play an integral role in a fracture nonunion: a pilot study. *Clinical orthopedic related research*, 467:3071-3078.
- Forsberg, C. & Wengström, Y., 2013, *Att göra systematiska litteraturstudier - Värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning* (3:e upplagan). Natur & kultur AB, Stockholm.
- Griffin, XL., Parsons, N., Costa, M., Metcalfe, D., 2015, Ultrasound and shockwave therapy for acute fractures in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, 6, s. 1-50.
- Hasegawa, T., Miwa, M., Sakai, Y., Niikura, T., Kurosaka, M., Komori, T., 2009, Osteogenic activity of human fracture haematoma-progenitor cells is stimulated by low intensity pulsed ultrasound in vitro. *The journal of bone and joint surgery*, 91(2), s. 264-270.
- Huang, W., Hagesawa, T., Imai, Y., Takeda, D., Akashi, M. & Komori, T., 2015, Low intensity pulsed ultrasound enhances bone morphogenetic protein expression of human mandibular fracture haematoma-derived cells. *International journal of Oral & Maxillofacial surgery*, 44, s. 929-935.
- Jinguishi, S., Mizuno, K., Matsushita, T., Itoman, M., 2007, Low intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures. *J orthop Sci*, 12, s. 35-41.
- Kloen, P., Lauzier D., Hamdy, RC., 2012, Co-expression of BMPs and BMP-inhibitors in human fractures and non-unions. *Bone*, 51, s. 59-68.
- Kolbrun Kristinsdottir, E., 2006, *Imbalance and fractures in the elderly – Effects of decreased vibration sensation and vestibular asymmetry*, Lund University, Faculty of medicine doctoral dissertation series, Lund.
- Käypä hoito., 2020, *Osteoporoosi*. Tillgänglig: <https://www.kaypahoito.fi/hoi24065?tab=suositus> Hämtad: 20.4.2021.
- Leighton, R., Watson, T., Giannoudis, P., Papakostidis, C., Harrison, A., Steen, G., 2017, Healing of fractures nonunions treated with low-intensity pulsed ultrasound

- (LIPUS): A systematic review and meta-analysis. *Injury international journal of care and injury*, 48, s. 1339-1347.
- Lindskog, B.I., 2008, *Medicinsk terminologi* (5:e upplagan), Norstedts Akademiska förlag AB, Stockholm.
- Liu, Y., Wei, X., Zheng, Y., Gu, X., Zhan, H., Zhi, Y., 2014, Ultrasound treatment for accelerating fracture healing of the distal radius: A control study, *Acta Cirurgica Brasileira*, 29(11), s. 765-770.
- Lou, S., Lv, H., Li, Z., Zhang, L. & Tang, P., 2017, Systematic review and meta-analysis: The effects of low-intensity pulsed ultrasound on fresh fracture, *Medicine* 96(39) Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626319/pdf/medi-96-e8181.pdf> Hämtad: 7.10.2020.
- Loyola-Sanchez, A., Richardson, J., Beattie, KA, Otero-Fuentes, C., Adachi, JD, Macintire, NJ, 2012, Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the cartilage repair in people with mild to moderate osteoarthritis: a double blinded randomized, placebo-controlled pilot study, *Archives of Physical medicine and rehabilitation*, 93(1), s. 35-42.
- Nolte, P., Andersson, R., Strauss, E., Wang, S., Hu, L., Xu, Z., Steen, G., 2016, Heal rate of metatarsal fractures: A propensity matching study of patients treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) vs. surgical and other treatments, *Injury int. J Care Injured*, 47, s. 2584-2890.
- Padilla, F., Puts, R., Vico, L., Guignandon, A., Raum, K., 2016, Stimulation of Bone repair with Ultrasound, Ecoffre, JM., Boukaz, A. (red), *Therapeutic Ultrasound*, Springer, Dordrecht.
- Poolman, R., Agoritsas, T., Siemieniuk, C., Harris, I., Schipper, I., Mollon, B., Smith, M., Albin, A., Nador, S., Sages, W., Schandelmeier, S., Lytvyn, L., Kuipers, T., van Beers, L., Verhostadt, HJ., Vandvik, PO., 2017, Low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) for bone healing: A clinical practice guideline, *BMJ*, 356 (576), s. 1-6.
- Porter, S., 2008, *Tidy's physiotherapy*, Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh.
- Robertson, V., Ward, A., Low, J. & Reed, A., 2006, *Electrotherapy explained – principles and practice* (4:e uppl.), Butterworth Heinemann Elsevier, London.
- Rutten, S., 2013, *Low intensity pulsed ultrasound treatment in delayed bone healing*, Vrije Universitet, Amsterdam.
- Rutten, S., Nolte, P., Sierevelt, I., 2016, Enhancement of Bone-healing by low intensity pulsed ultrasound: A systematic review, *JBJS reviews*, 4(3), s. 1-11.
- Sand, O., Sjaastad, Ø., Haug, E., 2012, *Människans fysiologi*, Liber AB, Stockholm.

- SBU, 2020, *Bedömning av icke-randomiserade studier av interventioner*. Tillgänglig: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_icke_randomiserade_studier_tilldelas.pdf Hämtad: 1.2.2021.
- Schandelmaier, S., Kaushal, A., Lytvyn, L., Heels-Hansdell, D., Siemeniuk, R., Guyatt, G., Vandvik, P.O., Couban, R., Mollon, B., Busse, J., 2017, Low intensity pulsed ultrasound for bone healing: Systematic review of controlled trials, *BMJ*, 356 (656), s. 1-16.
- Shofer, M., Block, J., Aigner, J., Schmeltz, A., 2010, Improved healing response in delayed unions of the tibia with low intensity pulsed ultrasound: Results of randomized sham trial, 229 (11), *BMC Musculoskeletal disorders*, s. 1-6.
- Simpson, A.H.R., Keenan, G., Nayagam, S., Atkins, R.M., Marsh, D., Clement, N.D., 2017, Low intensity pulsed ultrasound does not influence bone healing by distraction osteogenesis: A multicentre double-blind randomised control trial, *The bone and joint journal*, s. 494-502.
- Stockholms läns landsting, 2018, *Hälso- och sjukvårdsförvaltningen: Pulserande ultraljud för (LIPUS) för att förbättra benläkning vid fraktur eller operation*. Tillgänglig: https://vardgivarguiden.se/globalassets/utveckling/vardutveckling/hta/htayttrande/pulserande-ultraljud-och-benlakning_hta_yttrande_2018_45.pdf?IsPdf=true Hämtad: 23.1.2021.
- Skrivguiden, 2021. ”Uppsatsens delar”. Tillgänglig: https://skrivguiden.se/skriva/ uppsatsens_delar/ Hämtad: 27.2.2021.
- Teoh, K.H., Whitham, R., Wong, J., Hariharan, K., 2018, The use of low intensity pulsed ultrasound in treating delayed union of fifth metatarsal fractures, *The foot*, 35. 52-55.
- Västra Götalandsregionen, 2017, *Rutin: Ultraljudsbehandling vid VO handkirurgi*. Tillgänglig: <https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/34269/Ultraljudsbehandling%20vid%20VO%20Handkirurgi.pdf?a=false&guest=true> Hämtad: 23.1.2021.
- Warden, S., 2003, A new direction for ultrasound therapy in sports medicine, *Sports Medicine*, 33(2), s. 95-107.
- Watanabe, Y., Matsushita, T., Bhandari, M., Zdero, R., Schemitsch, E., 2010, Ultrasound for fracture healing: Current evidence, *J ortop trauma*, 24(3), s. 56-61.
- World Confederation for Physical Therapy., 2011, *Standards of physical therapy practice: Guideline*, Tillgänglig: <https://world.physio/sites/default/files/2020-06/G-2011-Standards-practice.pdf> Hämtad: 10.2.2020.

- Young, S., 2002, Section E: Ultrasound therapy, Kitchen, S & Bazin, S., (red.), *Electrotherapy – Evidence-based practice* (11 uppl.), Churchill Livingstone Elsevier, London.
- Zhao, X., Yan, S., 2010, *Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) therapy may enhance the negative effects of oxygen radical in the acute phase of fracture*, Department of Orthopaedic Surgery, Zhejiang University, China.
- Zura, R., Mehta, S., Della Rocca, G., Jones, J., Steen, RG., 2015, A cohort study of 4190 patients treated with low intensity pulsed ultrasound (LIPUS): Findings in the elderly versus all patients, *BMC Musculoskeletal disorders*, 16 (45), s. 1-10.
- Zura, R., Xu, Z., Della Rocca, G., Mehta, S., Steen, G., 2017, *When Is a Fracture Not “Fresh”? Aligning Reimbursement with Patient Outcome After Treatment with Low-Intensity Pulsed Ultrasound*, *J Orthop Trauma*, 31 (5), s. 248-251.

BILAGOR

Bilaga 1

Evidensgradiering enligt GRADE

Study design	Initial quality of a body of evidence	Lower if	Higher if	Quality of a body of evidence
Randomized trials	High →	Risk of bias -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large	High (four plus:⊕⊕⊕⊕)
Observational studies	Low →	Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response +1 Evidence of a gradient	Moderate (three plus:⊕⊕⊕○)
		Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible residual confounding +1 Would reduce a demonstrated effect +1 Would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (two plus:⊕⊕○○)
		Imprecision -1 Serious -2 Very serious		Very Low (one plus:⊕○○○)
		Publication bias -1 Likely -2 Very likely		

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕○)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕○○) Very low (⊕○○○)

Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.

Bilaga 2

Bedömning av bortfall och risk för BIAS enligt SBU

https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning_icke_randomiserade_studier_tilldelas.pdf STATENS BEREDNING FÖR MEDICINSK OCH SOCIAL UTVÄRDERING

Övergripande risk för systematisk snedvridning av resultaten (risk för bias)

	Låg <input type="checkbox"/>	Måttlig <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>
Om möjligt: Vilken är riktningen på bias för detta utfall?	Gynnar intervention <input type="checkbox"/>	Gynnar kontroll <input type="checkbox"/>	Mot noll <input type="checkbox"/>
	Från noll <input type="checkbox"/>	Går ej att bedöma <input type="checkbox"/>	
Kommentarer:			

3. Bortfall

Risk för bias från bortfall bedöms som:	Låg <input type="checkbox"/>	Måttlig <input type="checkbox"/>	Hög <input type="checkbox"/>		
Motivering: se stödfrågorna nedan					
Bedömer du att..?	Ja	Troligen ja	Troligen nej	Nej	Information saknas
3.1 resultat redovisades för alla eller nästan alla deltagare?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Besvara 3.2 om du svarat "Nej", "Troligen nej" eller "Information saknas" på 3.1.					
3.2 det finns evidens som stödjer att resultaten är robusta trots bortfallet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Besvara 3.3 om du svarat "Nej" eller "Troligen nej" på 3.2.					
3.3 bortfallet kan vara relaterat till utfallsmåttet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Besvara 3.4 om du svarat "Ja", "Troligen ja" eller "Information saknas" på 3.3.					
3.4 såväl bortfallet som orsaker till bortfallet var likartat mellan grupperna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Om möjligt: Vilken är riktningen på bias för utfallet?	Gynnar intervention <input type="checkbox"/>	Gynnar kontroll <input type="checkbox"/>	Mot noll <input type="checkbox"/>	Från noll <input type="checkbox"/>	Går ej att bedöma <input type="checkbox"/>