

Aus dem
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Klinik für Orthopädie und Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert P. Haas

Habilitationsschrift

Biomechanische und biologische Aspekte zur Optimierung von Rekonstruktionen der Rotatorenmanschette

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Orthopädie und Unfallchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Stephan Thomas Pauly
(geb. in Kiel)

Eingereicht: Januar 2015
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. A. R. Pries
1. Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. med. D. Liem
2. Gutachter/in: Priv.-Doz. Dr. med. D. Seybold

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1. Einleitung	4
1.1 Anatomie und Funktion der Rotatorenmanschette	4
1.2 Pathologien der Rotatorenmanschette	6
1.2.1 Epidemiologie.....	6
1.2.2 Ätiologie und Spontanverlauf.....	8
1.2.3 Indikation zur chirurgischen Intervention.....	11
1.3 Entwicklung der operativen Rekonstruktionstechniken.....	13
1.4 Ergebnisanalyse nach Rekonstruktion der Rotatorenmanschette	16
1.5 Fragestellung	17
2. Biomechanisch optimierte Therapieansätze	20
2.1 Untersuchungen der Doppelreihen-Nahttechniken.....	20
2.1.1 Biomechanische Optimierung der Doppelreihen-Technik („Suture Bridge“)	20
2.1.2 Klinische Resultate der optimierten „Suture Bridge“-Technik	23
2.2 Untersuchungen knotenloser Doppelreihen-Nahttechniken.....	26
2.2.1 Biomechanische Optimierung der knotenlosen Doppelreihen-Technik („Speed Bridge“)	27
2.2.2 Klinische Resultate der „Speed Bridge“-Technik.....	30
3. Biologische Therapieansätze	31
3.1 Charakterisierung von Tenozyten der Rotatorenmanschette.....	31
3.2 Biologische Stimulation von Tenozyten der Rotatorenmanschette	34
3.3 Zusammenhang zwischen biologischem Potenzial und Demographie der Patienten ..	37
4. Diskussion.....	40
5. Zusammenfassung.....	43
6. Literaturverzeichnis	45
Danksagung	58
Erklärung.....	59

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BMP	Bone Morphogenetic Protein
COL-I	Kollagen Typ I
CS	Constant Score
DR	Double Row
ECM	Extrazelluläre Matrix (Extracellular Matrix)
FGF	Fibroblast Growth Factor
FU	Follow-Up
ISP	M. infraspinatus
LBS	Lange Bizepssehne
LHB	Lange Bizepssehne (Long Head Biceps)
Lj	Lebensjahre
M.	Musculus
MRT	Magnet Resonanztomographie
N	Newton
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PRP	Platelet Rich Plasma
RM	Rotatorenmanschette
SR	Single Row
SSC	M. subscapularis
SSP	M. supraspinatus
SSV	Subjective Shoulder Value
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TM	M. teres minor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WF	Wachstumsfaktor
WORC	Western Ontario Rotator Cuff-Score

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Funktion der Rotatorenmanschette

Als funktionelle Einheit wird die Rotatorenmanschette durch die am Humeruskopf zirkumferentiell inserierenden Sehnen der Mm. subscapularis (Funktion: Innenrotation, Ab- bzw. Adduktion), supraspinatus (Abduktionsinitiation), infraspinatus sowie teres minor (Außenrotation, Ab- bzw. Adduktion) gebildet. Als Ansatzpunkt für die biomechanische Kraftübertragung hat jede Sehneninsertion eine individuelle Insertionsstelle („Footprint“) am knöchernen Interface der Tubercula minus und majus [53, 145]. Das anatomische Verständnis verlagerte sich hierbei von eher linearen- zu flächigen, zweidimensionalen Sehnenansätzen [45, 53, 75, 184] (**Abb. 1**).

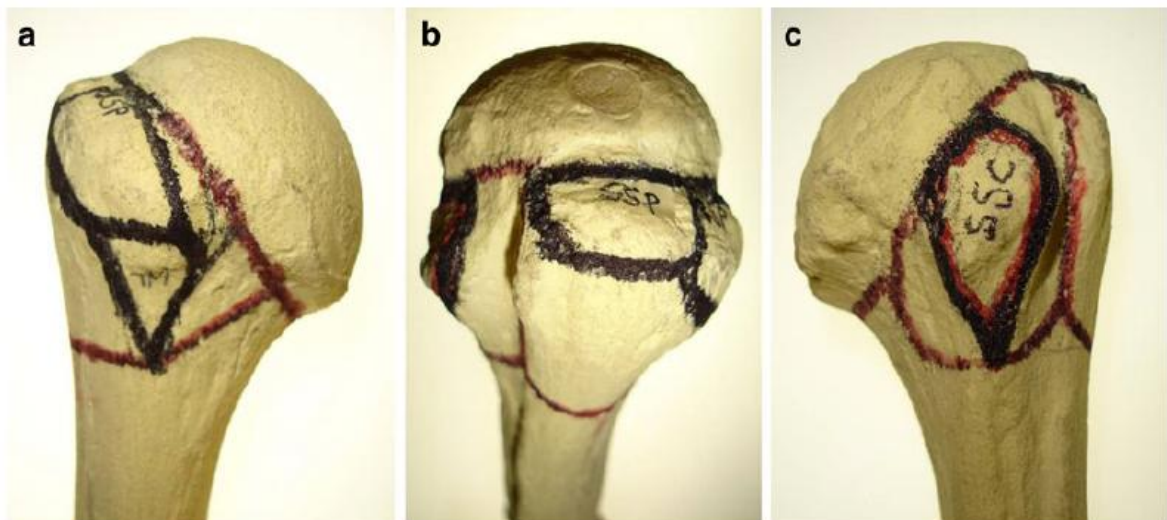


Abb. 1 – „Footprint“-Anatomie: a) Ansicht auf die posterioren Anteile der RM mit den rhomboidförmigen Ansätzen der Mm. infraspinatus (ISP) und teres minor (TM); b) Blick von lateral auf den Ansatz des M. supraspinatus (SSP); c) Ansicht von ventral auf den „Footprint“ des M. subscapularis mit seinem trapezförmigen Ansatz [75, 163].

Jüngere anatomische Untersuchungen veränderten das bisherige Verständnis der jeweiligen Sehneninsertionen, indem eine mehr ventrale Insertion der Fasern von Supra- und Infraspinatus-Sehnen beschrieben wurde als zuvor angenommen [145] (**Abb. 2**).

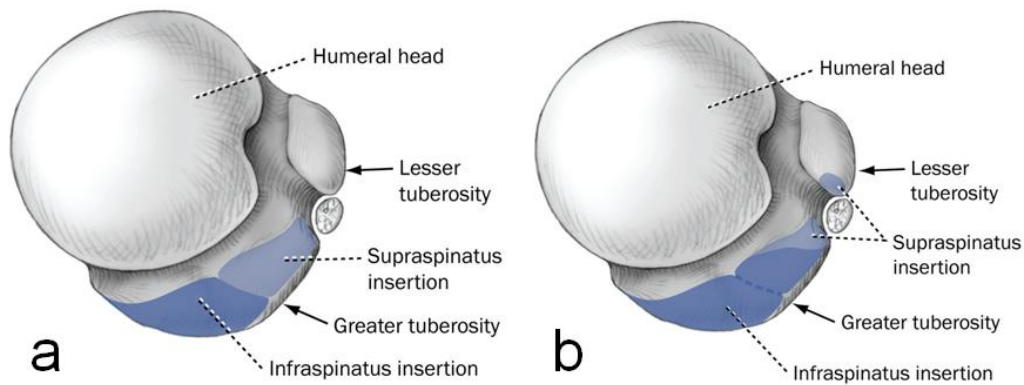


Abb. 2 – „Footprint“-Anatomie: a) Axiale Ansicht auf das Tuberculum majus mit der schraffierten Insertionsfläche der Supra- und Infraspinatus-Sehnen nach bisherigem Verständnis. b) Aktualisiertes Konzept der Sehneninsertionen, wonach am Tuberculum majus mehrheitlich Fasern der ISP-Sehne ansetzen, während SSP-Fasern am weiter ventralen Areal und bis in die Anteile des Tuberculum minus inserieren [145].

Histologisch wurde für die physiologische Sehneninsertion eine Vier-Zonen-Architektur beschrieben, welche die Kompensation mechanischer Belastungsspitzen zwischen der viskoelastisch elongierbaren Sehne und dem knöchernen Fundament ermöglicht. Hierbei geht die Sehne (Zone I) zunächst von unmineralisiertem (Zone II) in zunehmend mineralisierten Faserknorpel über (Zone III), welcher seinerseits über Sharpey'sche Fasern in den Knochen (Zone IV) inseriert [14, 114]. In den randständigen Zonen I und IV dominiert Kollagen-I als wesentlicher Bestandteil der extrazellulären Matrix, während in den zwischengelagerten Übergangszonen II und III entsprechend auch kartilaginäre Komponenten (wie Kollagen-II, -III) und Proteoglykane (wie Decorin und Aggrecan) nachgewiesen werden [66, 209]. Letztere erlauben die Anpassung an Druckbelastungen und Scherkräfte, denen die RM aufgrund ihrer rotatorischen Belastung ausgesetzt ist, während die sonstigen Sehnen des Körpers zumeist linear zugbelastet werden [114].

Die Stabilisierung des Schultergelenkes wird durch statische und dynamische Stabilisatoren gewährleistet. Erstgenannte umfassen ligamentäre- (z.B. glenohumeraler Bandapparat, Labrum glenoidale) sowie knöcherne Gelenkanteile. Als dynamischem Stabilisator der Schulter kommt der RM eine zentrale Aufgabe zu. Im Sinne eines balancierten Antagonismus aus Kranialisierung und Kaudalisierung des Humeruskopfes (M. deltoideus vs. RM) sowie horizontaler Zentrierung durch Innen- und Außenrotatoren (M. subscapularis vs. Mm. infraspinatus, teres minor) wird der Humeruskopf lageunabhängig bestmöglich auf die Fossa glenoidalis zentriert. Das daraus resultierende horizontale und vertikale Kräftepaar wurde von Burkhart et al. beschrieben [24] (**Abb. 3**):

Force Couples of the Shoulder

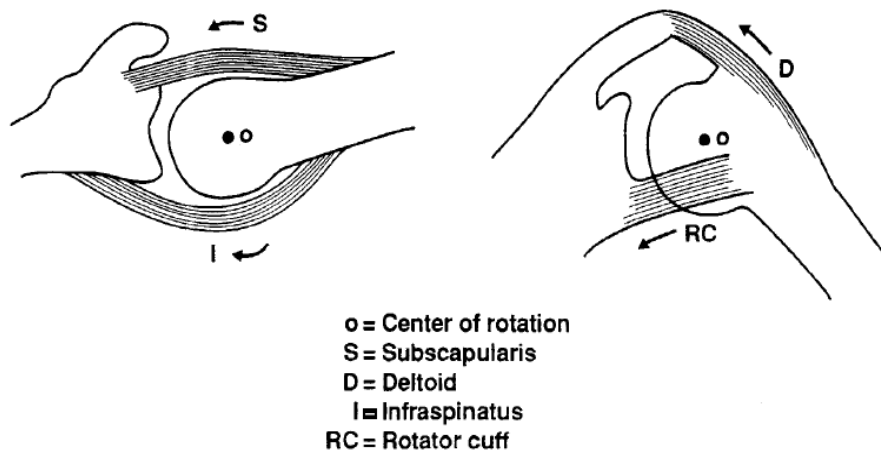


Abb. 3 – Modell des horizontalen (links) und vertikalen Kräftepaars (rechts) [24].

Diese diffizile Balance kann im Falle von Verletzungen der Sehnenintegrität ins Ungleichgewicht geraten, worauf an späterer Stelle detailliert eingegangen wird (Kap. 1.2.2).

Die **arterielle Versorgung** des M. subscapularis erfolgt aus A. axillaris sowie der A. circumflexa humeri anterior und posterior. Die Versorgung des M. supraspinatus erfolgt mehrheitlich über die A. suprascapularis, während dessen Sehne aus dem acromialen Ast der A. thoracoacromialis über die subacromiale Bursa durchblutet wird [4]. Muskel und Sehnen der Mm. infraspinatus und teres minor hingegen werden aus A. suprascapularis und aufsteigenden Ästen der A. circumflexa humeri posterior versorgt [50, 149].

1.2 Pathologien der Rotatorenmanschette

1.2.1 Epidemiologie

Strukturelle Läsionen der RM zählen zu den häufigsten Pathologien des Schultergürtels und können Ursache für anhaltenden Schmerz, eingeschränkte Beweglichkeit und reduzierte Kraft sein [204].

Die exakte **Inzidenz bzw. Prävalenz** von Läsionen der RM lässt sich nicht präzise quantifizieren, da von einem relevanten Anteil asymptomatischer Patienten auszugehen ist. Bei steigendem Anspruch an Lebensqualität und -aktivität werden Rupturen der RM vor allem bei älteren Patienten beobachtet [39, 155]. In Leichenschultern wurde eine Prävalenz

von 5% bis 17% beschrieben, wobei bei 6% der unter 60-jährigen, aber bei 30% der entsprechend älteren Körperspender eine Ruptur beschrieben wurde [111, 152].

Radiologische Screening-Untersuchungen mittels MRT-Diagnostik an asymptomatischen Probanden bestätigten die Korrelation von RM-Läsionen und zunehmendem Patientenalter [148, 196]: Während über 60-jährige Patienten zu 28% komplette und zu 26% Partiailläsionen der RM aufwiesen, fanden sich bei 40- bis 60-Jährigen entsprechend zu 4% bzw. 24% Auffälligkeiten (**Tab. 1**). Patienten unterhalb des 40. Lebensjahres hingegen zeigten lediglich zu 4% Partiailläsionen, aber keine Totalrupturen auf. Das untersuchte Gesamtkollektiv von n= 96 Patienten wies hierbei eine freie Schulterfunktion auf [196].

Tab. 1 – Prävalenz von RM-Rupturen in asymptomatischen Patienten, MRT-gesichert, nach Lebensalter [196].

	20–39 Jahre	40–60 Jahre	> 60 Jahre
Partiailläsion	4 %	24 %	26 %
Komplettruptur	0 %	4 %	28 %

Ultrasonographisch wurde die altersabhängige Prävalenz bei asymptomatischen Patienten mit bis zu 50- bis 80% bei 80-Jährigen (und älter) bestätigt (**Tab. 2**) [148, 207, 228]. Moosmayer et al. untersuchten 420 symptomfreie Probanden zwischen dem 50. und 79. Lebensjahr, innerhalb derer die Rate von Komplettrupturen 2,1% (50- bis 59 Lj.), in der siebten Lebensdekade 5,7% und in der 8. Dekade 15% betrug [148]. Trotz reduzierter Flexionskraft bei Patienten mit Rupturen waren alle Probanden subjektiv beschwerdefrei, weshalb die Autoren die nachgewiesene Prävalenz als Teil des natürlichen Alterungsprozesses bewerteten [148]. Bei 588 symptomatischen Patienten hingegen mit unilateralem Schulterschmerz wurde ebenfalls altersabhängig bestätigt, dass intakte Sehnen (36%, Ø 48 Lj.) bei signifikant jüngeren Patienten vorliegen als unilaterale (33%, Ø 58Lj.) bzw. bilaterale Rupturen (31%, Ø 68Lj) [225].

Tab. 2 – Prävalenz von RM-Rupturen in asymptomatischen Patienten, Ultraschall-gesichert, nach Lebensalter.

	50–59Lj	60–69Lj	70–79Lj	> 80Lj	Autor
Komplettruptur	2,1%	5,7%	15%	n.n.	[148]
Partial- und Totalruptur	33%	50%	70%	80%	[144]
Partial- und Totalruptur	13%	20%	31%	51%	[207]
Partial- und Totalruptur	12,8%	25,6%	45,8%	50%	[228]

Als weitere Annäherung an die reale Epidemiologie kann die Zahl der jährlich behandlungspflichtigen, also symptomatischen Patienten innerhalb einer Population herangezogen werden. Während für den deutschsprachigen Raum keine belastbaren Zahlen vorliegen, wurde für die USA eine Risikopopulation von 17 Millionen Menschen beziffert [144, 196]. Davon konsultieren jährlich ca. 4,5 Millionen aufgrund von Schulterproblemen einen Arzt und ca. 250.000 werden einer operativen Versorgung der RM zugeführt [131].

Die volkswirtschaftliche Dimension dieser Pathologie wurde in einem biomathematischen Modell unter Einberechnung diverser Kennziffern wie Therapiekosten, Patientenalter, Krankentage, Einkommens- und Produktivitätseinbußen, Rentenzahlungen, Outcome-Scores etc. eingeschätzt [131]. Die Autoren ermittelten für Patienten in der vierten Lebensdekade durch operative Rekonstruktion einer RM-Läsion einen durchschnittlichen volkswirtschaftlichen Einspareffekt („Societal Savings“) von 78.000 US-Dollar, welcher altersabhängig zwar abnimmt, aber erst jenseits eines Patientenalters von 61 Jahren aufgehoben ist [131].

1.2.2 Ätiologie und Spontanverlauf

Die Pathogenese von partiellen oder kompletten Läsionen der RM ist nach gegenwärtigem Verständnis multifaktoriell begründet. In der Literatur werden intrinsische und extrinsische Faktoren beschrieben, zwischen welchen Wechselwirkungen und kausale Zusammenhänge bestehen.

Intrinsische Faktoren entsprechen degenerativen Veränderungen durch den natürlichen Alterungsprozess sowie die reduzierte Mikrovaskularisierung der Sehneninsertion. In Studien wurde für den artikulareseitigen SSP-Sehnenanteil ca. 1cm proximal der Insertion ein hypovaskuläres Areal als „Critical Zone“ beschrieben, wodurch Metabolismus und regenerative Kapazitäten des Gewebes beeinträchtigt werden sollen [115, 149, 171]. Dieses Areal wurde als vaskuläre Konvergenzzone von A. circumflexa humeri anterior und posterior sowie A. thoracoacromialis beschrieben [50]. Jüngere Arbeiten hingegen stellten das Kausalkonzept der reduzierten RM-Vaskularisierung und Alimentation als Pathomechanismus infrage, nachdem histologisch im Areal der „Critical Zone“ bei symptomatischen Patienten bzw. in Biopsien partieller SSP-Läsionen im Gegenteil eine relative Hypervaskularität gegenüber proximaleren Sehnenanteilen beobachtet wurde [31, 63]. Eine vergleichbare mikrovaskuläre Architektur auch benachbarter RM-Anteile wie der Infraspinatus-Insertion nährte zusätzliche Zweifel an dem Konzept der Hypovaskularität als wesentlichem Pathomechanismus, zumal Letztere deutlich niedrigere Rupturraten als die SSP-Sehne aufweist [21]. In der kontrastmittelgestützten Ultraschographie konnte die

altersgestaffelt globale Abnahme der RM-Perfusion bestätigt werden, während ein quantitativ ähnlicher Blutfluss innerhalb intakter und rupturierter Sehnen beschrieben wurde [64].

Generell weisen Sehnenzellen in der kollagenreichen Extrazellulärmatrix ein niedriges Proliferationsverhalten sowie einen langsamen Metabolismus auf [37]. Darüber hinaus verliert die Sehne mit zunehmendem Alter ihre viskoelastischen Eigenschaften durch vermehrte Degeneration im Sinne von Hydroxyapatit-Mikrokalzifikationen, mukoider Degeneration sowie fettiger Infiltration zwischen den Kollagenfasern der RM [83, 85]. Durch die im zunehmendem Lebensalter dahingehend veränderte Quartärstruktur der Kollagenproteine konnte im Tiermodell eine reduzierte Lastaufnahme sowie ein reduziertes Elastizitätsmoment nachgewiesen werden [42, 85].

Ferner diskutieren epidemiologische Erhebungen ein erhöhtes Risiko von RM-Läsionen für den dominanten Arm, das weibliche Geschlecht, weitere intrinsische Faktoren wie endokrinologische (z.B. Menopause, Diabetes mellitus) bzw. metabolische Abweichungen (erhöhter BMI, Glucoseintoleranz), systemische Erkrankungen (Hypertonus), familiäre/erbliche Faktoren sowie behaviorale Faktoren (z.B. Nikotinkonsum) [1, 28, 81, 144, 168, 205, 228].

Bei manifesten RM-Rupturen nimmt mit progredienter Größe der Metabolismus der Sehnenzellen weiter ab, während vermehrt apoptotische Zellen im Gewebsverbund vorliegen, wodurch die biologische Gewebsdegeneration weiter voranschreitet [132, 133, 233].

Als **extrinsische Faktoren** werden makrotraumatisch bedingte, abrupt mechanische Überlastungen der Sehneninsertion sowie repetitive mikrotraumatische Belastungen wie Überkopfsport oder schwere körperliche Arbeit angesehen [166, 228]. Hierbei können auch anatomische Strukturen in direkter Beziehung zur RM deren chronische strukturelle Schädigung begünstigen. Neer et al. beschrieben eine mechanische Irritation der Sehne zwischen coracoacromialem Bogen und Humeruskopf als extraartikuläres Impingement, welches eine Kaskade von Einblutung bzw. ödematöser Tendinopathie über Fibrosierung und reaktive Tendinitis bis zur (sub)totalen Sehnenruptur auslösen soll [151]. In Übereinstimmung mit dieser kausalen Hypothese zeigten Patienten 15 Jahre nach subacromialer Dekompression eine niedrigere RM-Rupturrate als ein Vergleichskollektiv [17].

Aber auch intraartikuläre Impingementformen, also mechanischer Kontakt der RM mit Binnenstrukturen wie knöchernem Glenoidrand oder Labrum glenoidale, können mittelfristig antero- oder posterosuperiore Friktionschäden der RM begünstigen [73]. Partialrupturen der RM können intratendinös, bursa- bzw. artikulareseitig auftreten und üben als sogenannte

„Stress Riser“ den Effekt einer Sollbruch-/Rissstelle aus, welche die Progression der RM-Ruptur fortschreiten lassen und bei Unterschreiten eines kritischen Sehnenquerschnitts von ca. 40% der Kraftübertragungsfläche im Kadavermodell eine signifikante Schwächung der verbleibenden Sehne bewirken [26, 230].

Es wird diskutiert, ob Läsionen der RM ausschließlich traumatisch bedingt auftreten können, oder ob es einer zugrundeliegenden degenerativen Vorschädigung des Sehngewebes bedarf [124]. Nach akutem Schultertrauma wurden Rupturen bei bis zu 50% der Patienten jenseits des 50. Lebensjahres radiologisch nachgewiesen, jedoch erfolgte in dieser Arbeit keine Berücksichtigung von anamnestischen Schulterbeschwerden oder sonstigen Risikofaktoren im Vorfeld des Traumas [201]. Die Abwägung von mehrheitlich traumatisch vs. degenerativ bedingten Läsionen hat allerdings einen erheblichen Stellenwert, z.B. in der Begutachtung der berufsgenossenschaftlichen Unfallversicherung, und beinhaltet neben anamnestischen und radiologischen Faktoren daher auch die histopathologische Untersuchung [113]. Subscapularis-Rupturen weisen hierbei häufiger eine traumatische Genese auf als die mehrheitlich degenerativ vorbedingten Rupturen der Supraspinatus-Sehne.

Zusammengefasst sind die meisten Patienten mit Rupturen der RM initial asymptomatisch [96, 148, 196, 207, 228] und weisen initial keine signifikant schlechteren klinischen Scores auf als ein Vergleichskollektiv mit intakter RM [96].

Dennoch entwickeln ca. 50% dieser Patienten im longitudinalen **Spontanverlauf** nach durchschnittlich 3 Jahren Symptome [226]. Eine einsetzende Schmerzsymptomatik bei zuvor symptomfreier Ruptur ist mit einer progredienten Rupturgröße assoziiert [123]. Eine Zunahme der Rupturgröße wurde bei 50% der symptomatischen, aber nur 20% der asymptomatischen Rupturen innerhalb einer ca. 3-jährigen Verlaufskontrolle beobachtet [226]. Ferner ist die Rupturgröße im zeitlichen Verlauf nicht regredient [226, 236]. Auch für Partiailläsionen wurde ein mehrheitlich progredienter Verlauf beschrieben (MRT, FU 24 Monate: 8% [126]; Sonographie, FU 14 Monate: 53% fortgeschrittene Partial-, 28% Kompletttraktur [229]).

Für die Verlaufsprognose ist insbesondere von Bedeutung, ob und wo lokalisiert eine Ein- oder Mehrsehnenverletzung vorliegt. An Patienten mit symptomatischer, isolierter SSP-Ruptur ohne operative Refixation zeigte die Verlaufskontrolle über 42 Monate durch Gerber et al. zwar eine erhöhte Muskelverfettung, aber keine signifikante Veränderung der Rupturgröße [61]. Diese Situation gestattet trotz SSP-Ruptur eine aufrechterhaltene Balance zwischen dem horizontalen Kräftepaar (SSC/ISP) und dem M. deltoideus, somit eine

adäquate Humeruskopf-Zentrierung mit normaler glenohumeraler Kinematik („Stable Fulcrum Kinematics“) [23].

Hingegen mündet die Rupturausdehnung in das horizontale Kräftepaar (SSC/ISP) in einer instabilen Situation mit nachfolgender Dezentrierung des Humeruskopfes: Verlaufskontrollen von Mehrsehnenverletzungen (2 oder 3 RM-Sehnen beteiligt) über 48 Monate zeigten eine signifikante Zunahme der RM-Rupturgröße, von Muskelverfettung und begleitender Arthroserate sowie einen reduzierten glenohumeralen Abstand als Hinweis auf eine vertikale Dezentrierung des Humeruskopfes [236]. Die Tendenz des Humeruskopfes zur Kranialisierung korreliert mit der Größe der zugrundeliegenden RM-Ruptur, welche als unabhängiger Prädiktor identifiziert wurde [97]. Als Erklärungsmodell wurde von Burkhart et al. für antero- oder posterosuperiore RM-Rupturen der Begriff des „Unstable Fulcrum“ geprägt, bei dem die Balance zwischen dem coronaren und transversalen Kräftepaar nicht mehr gewährleistet ist [23].

Jenseits der dezentrierten Humeruskopf-Statik vollzieht sich als weiterer degenerativer Folgezustand länger bestehender RM-Rupturen eine Retraktion der muskulotendinösen Einheit. Tierexperimentell wurde im zeitlichen Verlauf eine signifikante Verkürzung der Muskelfasern, deren ansteigender Fiederungswinkel zur Sehnenverlaufsrichtung sowie eine sekundäre Fibrosierung und interstitielle Einlagerung von Fettvakuolen in die veränderte Geometrie des Muskelbauches beschrieben [140]. Radiologische Arbeiten zeigen die asymmetrische Atrophie des Muskelvolumens sowie vor allem scapulanah fettige Infiltrationen des Muskelbauches [141]. Neben der Muskulatur verkürzt sich im fortgeschrittenen zeitlichen Verlauf nach der RM-Ruptur schließlich auch der Sehnenstumpf selbst [139]. Das im zeitlichen Verlauf fortschreitende Ausmaß der genannten Einzelfaktoren bedingt irreversible Veränderungen und letztlich die Irreparabilität der Sehnenruptur.

1.2.3 Indikation zur chirurgischen Intervention

Vor allem Patienten mit subjektiv empfundenen Beschwerden der Schulter nehmen diesbezüglich medizinische Hilfe in Anspruch. Das Einsetzen von Symptomen geht mit herabgesetzter Alltagsfunktion und der Zunahme von Schmerz bzw. Rupturgröße einher [123, 226]. Bei dieser Patientenkohorte muss unter Berücksichtigung des individuellen Funktionsanspruchs und bestehender Komorbiditäten individuell die Indikation zur operativen Rekonstruktion abgewogen werden. Primäres Therapieziel sind Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung, um die Rückkehr zu körperlich beanspruchenden (Erwerbs-) Tätigkeiten zu ermöglichen [131]. Weiterhin wird angestrebt, sekundäre Folgezustände wie Rupturausdehnung, Humeruskopf-Dezentrierung und Muskelverfettung zu verhindern, bevor

ein irreparables Rupturstadium eintreten kann [61, 226, 236]. Zu diesem Zweck sollte die Balance der Kräftepaare („Force Couples“) der Schulter wiederhergestellt werden, weshalb bei primärer Beteiligung der Subscapularis- bzw. Infraspinatus-Sehne die Indikation zur operativen Rekonstruktion frühzeitig gestellt wird [24, 157].

Den subjektiven Beschwerden untergeordnet hat die Wiederherstellung der körperlichen Unversehrtheit und Belastbarkeit auch eine objektive volkswirtschaftliche Dimension, auf die bereits an früherer Stelle eingegangen wurde [131]. Der gesamtgesellschaftliche Einspareffekt aller ca. 250.000 RM-Rekonstruktionen in den USA per annum wurde auf 3,4 Milliarden US-Dollar eingeschätzt.

Das Spontanheilungspotenzial der RM ist sowohl tierexperimentell als auch klinisch-radiologisch kontrolliert als gering einzuschätzen [204], was mit einem ausschließlich konservativen Therapieansatz kollidiert. Konservative Verfahren können zwar eine subjektive Beschwerdeminderung herbeiführen [11], nicht aber die Restitutio ad integrum der rupturierten Bewegungseinheit [13]. Diesbezüglich zeigten operativ behandelte RM-Rupturen prospektiv randomisiert gegenüber konservativer Therapie bereits nach 12 Monaten einen Therapievorteil hinsichtlich der erzielten klinischen Scores [147]. Lediglich unter Berücksichtigung kleiner RM-Rupturen (< 1 cm) wurde randomisiert nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied im Outcome konservativ bzw. operativ behandelter Patienten gefunden [108]. Im Falle der Entscheidung zur operativen Rekonstruktion sollte diese vor Einsetzen von relevanter Sehnenretraktion und irreversibler fettiger Muskelinfiltration getroffen werden, welche Prädiktoren für ein schlechteres Outcome nach RM-Rekonstruktion darstellen [34, 204].

Unter kritischer Prüfung des patientenspezifischen Profils, der chirurgischen Rekonstruierbarkeit, perioperativer Risiken und postoperativer Re-Defektraten bzw. des zu erwartenden Spontanverlaufes unter konservativer Therapie sollte eine operative Rekonstruktion abgewogen werden. Im Sinne eines Algorithmus empfehlen Tashijan et al. die zeitnahe operative Rekonstruktion bei akuten oder subakuten Komplettrupturen bei Patienten unter 65 Jahren, während Patienten mit Partialrupturen, kleinen Komplettrupturen, höherem Lebensalter (über 65 bis 70 Lj) oder irreparablen Rupturmorphologien primär konservativ behandelt werden können [204].

1.3 Entwicklung der operativen Rekonstruktionstechniken

In den vergangenen Jahrzehnten hat die operative Rekonstruktion von RM-Rupturen einen Wandel von offen über „Mini-open“- bis hin zu arthroskopisch anwendbaren Techniken erfahren. Die Anforderungen an die eigentliche Refixationstechnik wurden von Gerber et al. postuliert:

- Hohe initiale Ausreißfestigkeit
- Minimale Lückenbildung („Gap Formation“) zwischen Sehne und Knochen
- Aufrechterhaltung der mechanischen Stabilität bis zur Einheilung der Sehne
- Minimale Gewebetraumatisierung [71, 75].

Technisch kommen verschiedenste operative Verfahren zur Anwendung, wodurch für viele Patienten Schmerzen verringert sowie die Funktion der Schulter und die subjektive Zufriedenheit verbessert werden können [12, 15, 70, 150, 193, 220]. Insbesondere arthroskopische Verfahren haben in den vergangenen Jahren vermehrte Aufmerksamkeit auch im deutschen Sprachraum erfahren [189] und gute objektive und subjektive funktionelle Resultate erzielt [68, 150, 219]. Zentraler Vorteil der arthroskopischen Techniken ist zunächst die Minimierung von zugangsbedingter Morbidität (z.B. Verletzung und resultierende Insuffizienzen des M. deltoideus, geringere Vernarbungen, Wundflächen und Infektrisiko). Wesentliche technische Vorteile sind die Möglichkeiten der Visualisierung und Therapie auch partieller artikularseitiger RM-Läsionen bzw. intraartikulärer Pathologien wie Instabilitäten des Bizepssehnenankers bzw. der Pulley-Schlinge.

Mit zunehmender Verbreitung der minimalinvasiven Verfahren wurden komplexere, stabilere, aber dennoch arthroskopisch applizierbare Nahttechniken entwickelt. Biomechanisch wurden dabei für selbstverblockende Nahttechniken („Locking Stitches“) signifikant höhere Widerstandskräfte gegenüber einfachen, nicht verblockenden Nahttechniken beschrieben [106, 120, 197] (**Abb. 4**).

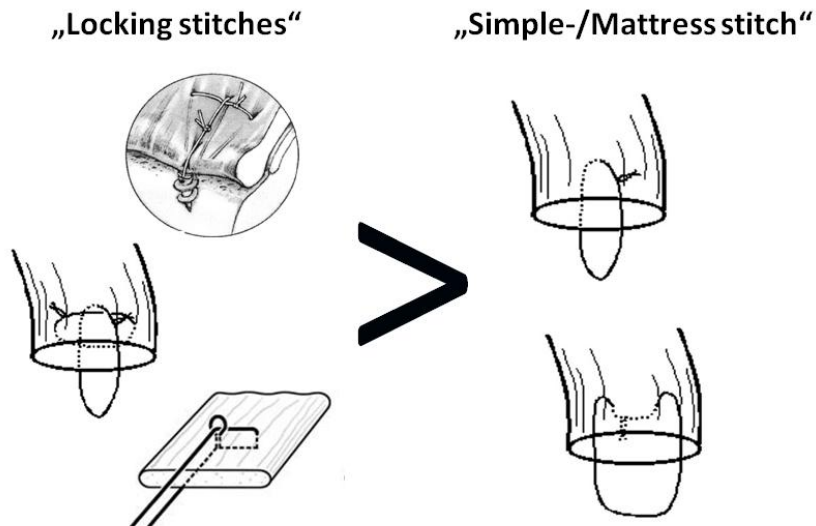


Abb. 4 – Selbstverblockende Nahttechniken („Locking Stitches“) sind biomechanisch stabiler als nicht verblockende Stich-/Nahttechniken [106, 120, 197].

Eine zentrale Weiterentwicklung stellte die Einführung doppelreihiger Nahttechniken („Double Row“) dar, welche – im Gegensatz zu Einzelreihentechniken – die anatomische Kontaktfläche zwischen Sehne und „Footprint“ nahezu vollständig abdecken [20, 75, 135, 138] und biomechanisch in Kadaveruntersuchungen signifikant höhere Ausreißkräfte tolerieren als Einzelreihenverfahren [118, 137, 200, 216].

In einem Übersichtsartikel wird die Entwicklung der Einzel- bzw. Doppelreihen-Nahttechniken inklusive biomechanischer Eigenschaften und erster klinisch-radiologischer Resultate dargestellt.

Pauly S, Gerhardt C, Chen J, Scheibel M: Single versus double-row repair of the rotator cuff: Does double-row repair with improved anatomical and biomechanical characteristics lead to better clinical outcome? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 10:1718-29, 2010

<http://dx.doi.org/10.1007/s00167-010-1245-7>

Einleitung: Zahlreiche Techniken zur arthroskopischen Rekonstruktion von Defekten der RM sind in der Literatur beschrieben. Neben konventionellen Verfahren wie der Einzelreihen-Fixation rückten dabei vor allem Doppelreihen-Nahttechniken in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Der vorliegende Artikel vermittelt eine Übersicht der aktuellen Literatur, um anatomische, biomechanische, klinische und strukturelle Resultate beider Techniken vergleichend gegenüberzustellen.

Methodik: Systematische Literaturrecherche biomechanischer, klinischer und radiologischer Studien hinsichtlich Single- bzw. Double-Row-Techniken. Die Resultate wurden evaluiert und verglichen, um einen Überblick über Vor- und Nachteile beider Techniken zu bieten.

Resultate: Rekonstruktionen der Sehnen-Knochen-Einheit mittels Einzel- bzw. Doppelreihen-Techniken divergieren hinsichtlich verschiedener Endpunkte. Zusammengefasst wird unter Anwendung der Doppelreihenrefixation eine biomechanisch stabilere sowie anatomiegetreue Rekonstruktion erreicht. Allerdings scheint hinsichtlich bisheriger klinischer Resultate kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren zu bestehen. Radiologisch kontrolliert scheint die Integrität der rekonstruierten Sehnen nach Double-Row-Repair verbessert zu sein.

Zusammenfassung: Bisher publizierte klinische Studien können keinen klaren Therapievorteil für eine der beiden Techniken belegen. Während verfügbare biomechanische Arbeiten einen klaren Vorteil für Double-Row-Verfahren aufzeigen wird in radiologischen Arbeiten eine verbesserte Sehnenintegrität nach Double-Row-Repair lediglich angedeutet.

1.4 Ergebnisanalyse nach Rekonstruktion der Rotatorenmanschette

Unterschiedliche operative Verfahren wie offene, „Mini-open“- und arthroskopische Techniken zur Rekonstruktion der RM weisen überwiegend gute bis sehr gute klinische Resultate auf [12, 15, 68, 70, 75, 150, 163, 193, 219, 220].

Dennoch stellen strukturelle Re-Defekte die Hauptkomplikation nach der Rekonstruktion des Sehngewebes dar, welche als echte Re-Rupturen oder als unzureichende Re-Integration des refixierten Sehngewebes auftreten können (nachfolgend zusammengefasst als Re-Defekte) [75, 163, 187]. Auch Elongationen der Sehne („Failure in Continuity“) wurden beschrieben [136].

Abhängig von Rupturform, Defektgröße, Degeneration des muskulotendinösen Gewebes und der Rekonstruktionstechnik wurde der Anteil von Re-Defekten zwischen 13% und 94% beschrieben [16, 18, 41, 65, 69, 70, 75, 79, 84, 92, 104, 163]. Auch extrinsische Faktoren wie Nikotinkonsum und die Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika können die Reintegration negativ beeinflussen [28, 40, 67, 107].

Zwar müssen Re-Defekte der RM nicht obligat mit einem schlechten klinischen Ergebnis einhergehen und können klinisch gering symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen [47, 84, 101]. Slabaugh et al. beschrieben in einer Übersichtsarbeit teils geringe statistische Unterschiede in den klinischen Scores zwischen Patienten mit postoperativ integrierter bzw. re-rupturierter RM [198]. Möglicherweise ist hier der Effekt von intraoperativ additiv durchgeführter subacromialer Dekompression, Bursektomie und/oder Bizepssehnen-Management für eine Schmerzreduktion und Score-Verbesserung trotz erfolgloser Sehnenintegration ursächlich.

Dennoch können Re-Defekte mit Kraftminderung sowie reduzierter Gesamtfunktion der Schulter im Vergleich zur intakten RM einhergehen [18, 32, 92].

Daher wird die dauerhafte Reintegration der RM nach operativer Refixation angestrebt, als deren Schwachstelle der Übergang („Interface“) zwischen degenerativ verändertem Sehngewebe und belastbarem synthetischem Nahtmaterial verbleibt [163]. Das Durchschneiden der Fäden durch die degenerativ veränderte Sehne stellt den hauptsächlichen Versagensmodus dar [5, 44, 72].

Unter Anwendung der Doppelreihenverfahren wurden, wie dargestellt, zwar initiale Parameter wie „Footprint“-Abdeckung mit Sehngewebe sowie die initiale Ausrisskraft der Sehne optimiert. Dennoch konnten die bis dato vorliegenden klinisch-/radiologischen Verlaufsdaten keinen klaren Therapievorteil der bisher verfügbaren Doppelreihen-Techniken

belegen und weisen unverändert einen relevanten Anteil von Re-Defekten von 25% bis 30% auf [74, 101, 163, 215].

1.5 Fragestellung

Die relevante Problematik nach Rekonstruktionen der RM besteht in Kraft- bzw. Funktionseinschränkungen oder Schmerzpersistenz aufgrund von Re-Defekten oder fehlerhafter knöcherner Integration der Sehne. Um diese Hauptkomplikation zielgerichtet adressieren zu können, ist die Kenntnis der komplexen Zusammenhänge zwischen primärer mechanischer Refixation der RM und deren sekundärer fibroblastischer Re-Integration essentiell. Die bisher in der Literatur beschriebenen biomechanischen und biologischen Aspekte und Zusammenhänge um die RM-Regeneration dienen als Basis für die Herleitung der Fragestellungen und Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit (**Abb. 5**).

Nahttechnik

Nahttechnik („tendon grasping“)

- Single-/Double Row vs. transossär
- knotenlos vs. knotenbewehrt
- locking vs. traditional stitches
- Footprint-Coverage
- initiale vs. mittelfristige Stabilität

Sehnenperforation

- Anzahl, Konfiguration
- Lokalisation: medial > lateral

Sehnenperfusion

- (Neo-)Vaskularisierung
- Avaskuläres Areal (?)

Muskulotendinöse

Einheit

Sehnenruptur

- Größe: Ein-/ Mehrsehnenruptur?
- Chronifikation: Retraktion?
- Muskelfettung?

Wachstumsfaktor-Stimulation

- autolog: Plasmakonzentrat
- rekombinant

Demographie Patient

- Alter
- Geschlecht

BIOMECHANIK

BIOLOGIE

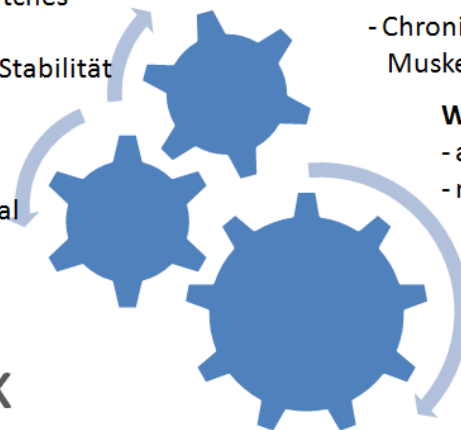


Abb. 5 – Spannungsfeld biomechanischer und biologischer Einflussgrößen, welche die initiale Konstruktstabilität sowie die Resultate nach operativer Rekonstruktion von RM-Rupturen beeinflussen

Operative Refixationstechniken mit biomechanisch verbesserter Fixierung der Sehne („Tendon Grasping“) ermöglichen eine größere primäre Belastbarkeit. Hierbei können die Anzahl und Konfiguration der Sehnenperforationen, die Naht-/Knotentechnik (Single-/Double-Row; knotenlos vs. knotenführend) sowie die Lokalisation des perforierten Sehnenareals von Bedeutung sein. Mittels biomechanischer Untersuchung unterschiedlicher

Nahtmodifikationen sollen Techniken identifiziert werden, die biomechanisch eine möglichst homogene Übertragung der Zuglast von der Sehne über das Nahtmaterial auf das Anker-/Knocheninterface erlauben.

Über die Untersuchung mittelfristiger klinischer und radiologischer Resultate nach klinischer Anwendung von zuvor biomechanisch optimierten Refixationsverfahren können Therapieversager ermittelt und gruppiert werden. Durch die individuelle Fehleranalyse kann eruiert werden, welche Anforderungen der Sehnen-Kochen-Regeneration bisher möglicherweise unzureichend adressiert worden sind. Die Kenntnis charakteristischer Re-Defektmuster kann dabei hilfreich sein, fortbestehende Probleme wie mechanische Überlastung im Sinne eines potenziellen Strangulationseffektes auf die refixierte Sehne zu detektieren, woraus nachfolgend eine zielgerichtete weitere Optimierung von Rekonstruktionstechniken erfolgen kann. Beispielsweise kann mittels weniger rigider, ggf. knotenloser Applikationstechniken ein Strangulationseffekt auf das Zielgewebe reduziert werden, um eine verbesserte biologische Regeneration der Sehnen-Knochen-Einheit zu ermöglichen.

Das bisher basale Verständnis biologischer Prozesse und Anforderungen im Rahmen der Sehnen-Knochen-Regeneration kann durch Etablierung eines In-vitro-Modells vertieft werden. Die Etablierung einer Kultur von Sehnenzellen der humanen RM ist hierbei unabdingbare Voraussetzung, um das spezifische biologische Verhalten des Zielgewebes untersuchen zu können. Anhand einer zu etablierenden, auf Gen-/ Proteinebene möglichst präzise charakterisierten Zellkultur können mehrdimensionale Fragestellungen untersucht werden: In vitro kann der Einfluss muskuloskeletaler Wachstumsfaktoren auf Tenozyten der RM untersucht werden, um einen – für andere Zielgewebe bereits nachgewiesenen – potenziell anabolen Effekt zu prüfen. Insbesondere die Untersuchung von Wachstumsfaktoren mit bekanntem Stimulationspotenzial auf Osteoblasten ist hierbei von Interesse, um am knöchernen „Footprint“ idealerweise beide Zielgewebe (Osteoblasten, Tenozyten) biologisch stimulieren zu können.

Aktuell erfolgt bei ähnlicher Ausgangsmorphologie der Ruptur die technische RM-Refixation weitgehend uniform, ungeachtet möglicher Unterschiede im biologischen Ausgangspotenzial der Patienten. Anhand eines In-vitro-Modells kann daher ferner untersucht werden, ob zwischen unterschiedlichen Patientenclustern interindividuelle, alters- oder geschlechtsabhängige Unterschiede im biologischen Regenerationspotenzial hinsichtlich Zellproliferation und Kollagen-Produktion bestehen. Außerdem könnten Patientencluster identifiziert werden, welche in besonderem Maße von einer additiven biologischen Augmentierung durch Wachstumsfaktoren profitieren können.

Im Zuge der Verbesserung des Verständnisses der biomechanischen und biologischen Zusammenhänge um die Rekonstruktion der RM ergaben sich folglich die wissenschaftlichen Fragestellungen, die in den nachfolgenden Arbeiten untersucht wurden:

- 1.) Ist eine biomechanische Optimierung operativer Verfahren zur Rekonstruktion der RM in Doppelreihen-Technik („Suture Bridge“) hinsichtlich Sehnenperforation und Nahttechnik realisierbar, um die initiale Konstruktstabilität zu maximieren?**
- 2.) Werden unter klinischer Anwendung der biomechanisch stabilsten Technik mittelfristig auch überlegene klinische bzw. radiologische Resultate erzielt?**
- 3.) Kann durch optimierte knotenlose Nahttechniken bei biomechanisch adäquater Primärstabilität die potenzielle Strangulation refixierter Sehnen reduziert werden?**
- 4.) Zeigen Zellen, isoliert aus Gewebe der Rotatorenmanschette, einen tenozytenähnlichen Phänotyp, um nachfolgend Erkenntnisse über das biologische Verhalten von Sehnenzellen der humanen RM zu gewinnen?**
- 5.) Gibt es einen (ggf. dosisabhängigen) Einfluss von muskuloskeletalen Wachstumsfaktoren auf humane Tenozyten der RM? Lassen sich durch deren Stimulation biologische Zielparameter wie Zellproliferation und Kollagenproduktion beeinflussen?**
- 6.) Gibt es interindividuelle Unterschiede im biologischen Potenzial der Tenozyten von Patienten unterschiedlichen Alters, welche eine Risiko-Stratifizierung verschiedener Patientencluster erlauben bzw. eine zielgerichtete biologische Stimulation nahelegen?**

2. Biomechanisch optimierte Therapieansätze

2.1 Untersuchungen der Doppelreihen-Nahttechniken

2.1.1 Biomechanische Optimierung der Doppelreihen-Technik („Suture Bridge“)

Unter den in Kap. 1.3 dargestellten Rekonstruktionsverfahren wurde von Park et al. ein arthroskopisch anwendbares Äquivalent zur offen durchgeführten Transossärnaht mittels doppelreihiger Ankerplatzierung entwickelt [159]. Dabei ist der überbrückende Charakter dieser doppelreihigen Nahttechnik („Suture Bridge“) von zentraler Bedeutung, um flächige Abdeckung und Anpressdruck der Sehne gegen den knöchernen „Footprint“ zu gewährleisten, während ein Knotenimpingement über der lateralen Ankerreihe minimiert und biomechanisch eine solide Primärstabilität (von ca. 440 N) gewährleistet ist (**Abb. 6**) [160, 161].

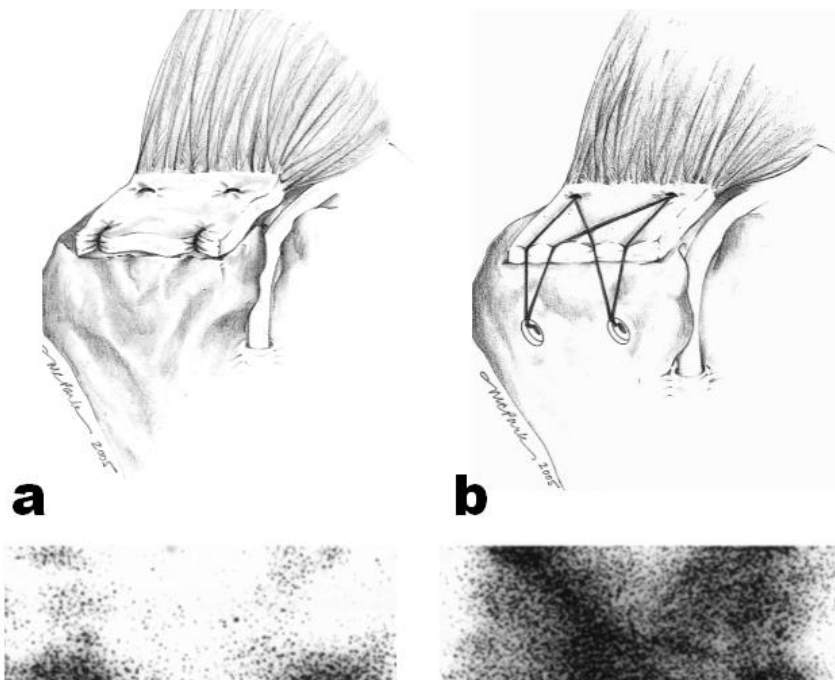


Abb. 6 – Schematische Darstellung einer RM-Rekonstruktion in Doppelreihen-Technik a) ohne Kommunikation beider Nahtreihen und b) in überbrückender Technik („Suture Bridge“). Im unteren Bildlauf ist die Abbildung eines drucksensitiven Filmes dargestellt, welcher durch zunehmende Schwarzfärbung das Integral des Anpressdruckes der Sehne gegen den knöchernen „Footprint“ im zeitlichen Verlauf darstellt [160].

In der Literatur wird beschrieben, dass belastbare, moderne synthetische Nahtmaterialien das degenerativ geschwächte Sehnengewebe schädigen oder sogar durchschneiden und damit ein Therapieversagen bedingen können [44, 106, 143]. Daher kommt der Sehnenfixierung über die mediale Ankerreihe ein zentrale Rolle zu, wird doch die von der

Sehne ausgeübte Zugbelastung hier erstmals über das Nahtmaterial nachfolgend auf Anker und umgebenden Knochen übertragen [27, 211]. Technische Modifikationen der „Suture Bridge“-Technik zum Zwecke der biomechanisch optimierten Lastverteilung der medialen Ankerreihe wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben.

In einer biomechanischen Untersuchung am Tierkadaver wurden daher verschiedene entwickelte Modifikationen untersucht und unter Zuglast hinsichtlich ihrer relativen („Gap Formation“) und absoluten Stabilität („Load to Failure“) geprüft. Hierzu fand ein zyklisches Testprotokoll mit sukzessiver Steigerung der Zuglast durch eine Materialprüfmaschine Anwendung, während die Separation von refixierter Sehne und Knochen dreidimensional photooptometrisch erfasst wurde. Auf diesem Wege wurde die „Gap Formation“ detektiert, welche einen Abstand von 3 bzw. 5 mm zwischen Humeruskopf und Sehne darstellt. Dieser wird als relevante Kontinuitätsunterbrechung bzw. Re-Defekt angesehen und macht eine biologische Reintegration von Sehne und Knochen unwahrscheinlich [105, 110, 135].

Angewandte Fadenanker und deren Platzierung im Tuberculum majus waren identisch, lediglich Anzahl sowie Konfiguration der Sehnenperforationen im Bereich der medialen Reihe wurden experimentell modifiziert und Gegenstand der Untersuchung.

Pauly S, Kieser B, Schill A, Gerhardt C, Scheibel M: Biomechanical comparison of four double-row Suture Bridging rotator cuff repair techniques using different medial row configurations. Arthroscopy 26:1281-88, 2010

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2010.02.013>

Zielsetzung: Biomechanische Untersuchung von vier Modifikationen der medialen Reihe der „Suture Bridge“-Nahttechnik hinsichtlich initialer Konstruktstabilität (Zeitpunkt null, Tierkadavermodell).

Methodik: An 40 Tierkadaverschultern (Schwein) wurde die Infraspinatus-Sehne vom Ansatz abgelöst. Alle Schultern wurden in ansonsten identischer „Suture Bridge“-Technik operiert, welche sich – in vier Gruppen randomisiert – ausschließlich in der medialen Nahtkonfiguration unterschieden:

1) SM = Single-Mattress-Technik, 2) DM = Double-Mattress-Technik, 3) CS = Cross-Stitch-Technik, 4) DP = Double-Pulley-Technik. Jeweils identische Nahtanker wurden angewandt (medial: Biocorkscrew FT 5.5, lateral: Bio-PushLock 3.5).

Alle Rekonstruktionen wurden mittels einer Materialprüfmaschine zyklischer Zugbelastung von 10–60 N bis 10–200 N ausgesetzt (mit stufenweiser Steigerung der Maximallast um 20 N nach jeweils n= 50 Zyklen). Die anliegende Krafteinwirkung und Testzyklus bei Erreichen der Kriterien 3- bzw. 5 mm „Gap Formation“ (zwischen Sehne und Knochen), der Versagensmechanismus und die maximale Versagenslast („Load to Failure“) wurden erfasst.

Ergebnisse: Die DM-Technik wies die maximale Zugbelastbarkeit auf (368.6 ± 99.5 N) im Vergleich zur DP- (248.4 ± 122.7 N), SM- (204.3 ± 90 N) und CS-Technik (184.9 ± 63.8 N) ($p= 0.004$). Die DM-Technik wies ferner die höchste Widerstandskraft bis zum Erreichen von 3 und 5mm „Gap Formation“ auf (3 mm: 90.0 ± 18.1 N; 5 mm: 128.0 ± 32.3 N), verglichen zur CS- (3 mm: 72 ± 8.9 N; 5 mm: 108 ± 20.2 N), SM- (3 mm: 66.0 ± 8.9 N ; 5 mm: 90.0 ± 26.9 N) und DP-Technik (3 mm: 62.2 ± 6.2 N; 5 mm: 71 ± 13.2 N) ($p < 0.05$ für jeweils 3 und 5mm „Gap Formation“). Der hauptsächliche Versagensmechanismus war das Durchschneiden des Fadenmaterials durch die Sehne.

Schlussfolgerung: Im Vergleich der vier modifizierten „Suture Bridge“-Nahttechniken zeigt die Variante mit doppelter Matratzennaht pro medialem Anker eine signifikant verbesserte biomechanische Konstruktstabilität zum Zeitpunkt null in diesem Tierkadavermodell.

Klinische Relevanz: Diese Technik steigert die initiale Stabilität und Widerstandskraft gegen das Fadendurchschneiden nach arthroskopischer „Suture Bridge“-Rekonstruktion der RM.

2.1.2 Klinische Resultate der optimierten „Suture Bridge“-Technik

Die biomechanische Untersuchung am Tierkadaver erlaubt zwar eine bessere Standardisierung und Vergleichbarkeit der Prüfkörper hinsichtlich Alter, Sehnenstärke und Knochendichte mit geringeren Schwankungen bezüglich Alter und Todesursachen als in humanen Kadavern [116, 164]. Dennoch kann sie keinerlei Prognose über deren klinische Anwendungsergebnisse leisten, zumal ein möglicher Strangulationseffekt durch (zu) straffe Gewebsadaptierung nach multiplen Sehnenperforationen und rigiden Knotenfixierungen mittels synthetischer Nahtmaterialien in vivo postuliert wurde [57, 71].

In einer weiterführenden Untersuchung wurden daher klinische und radiologische Ergebnisse der zuvor biomechanisch widerstandsfähigsten DM-Technik (Double-Mattress-Technik) hinsichtlich Funktion und Re-Defektrate evaluiert. Diese Technik mit doppelter Matratzennaht pro medialem Anker wurde intraoperativ identisch zum Kadavermodell appliziert, mit der arthroskopischen Applikation in vivo als einziger Abweichung.

Um darüber hinaus eine vergleichende Aussage zwischen dieser biomechanisch optimierten Doppelreihen-Technik und dem bisherigem Therapiestandard zu ermöglichen, wurden die 24-Monatsresultate der Patienten über eine alters- und geschlechtsbezogene Matched-Pair-Analyse denen der zuvor in Einzelreihen-Technik operierten Patienten gegenübergestellt. Zuvor hatte als Therapiestandard eine Single-Row-Technik mittels modifizierter „Mason-Allen“-Naht, einer selbstverblockenden Einzelreihen-Nahttechnik, Anwendung gefunden [188].

Gerhardt C, Hug K, Pauly S, Marnitz T, Scheibel M: Arthroscopic Single-Row Modified Mason-Allen Repair Versus Double-Row Suture Bridge Reconstruction for Supraspinatus Tendon Tears: A Matched-Pair Analysis. Am J Sports Med 12:2777-85, 2012

<http://dx.doi.org/10.1177/0363546512462123>

Hintergrund: Arthroskopische Refixationen von Supraspinatus-Rupturen und insbesondere der Vergleich von Single- vs. Double-Row-Verfahren sind Gegenstand aktueller Untersuchungen und Diskussionen.

Hypothese: Arthroskopische RM-Rekonstruktionen in Doppelreihen-Technik („Suture Bridge“) erzielen bessere klinische Resultate und Re-Defektraten als in einer Einzelreihen-Technik (modifizierte „Mason-Allen“-Technik).

Studiendesign: Kohortenstudie, Evidenzlevel III

Methodik: Vierzig Patienten wurden entweder mittels arthroskopischer Einzelreihen-Technik (Single Row, SR; n= 20; Ø Alter ± Standardabweichung 61.5 ± 7.4 Lj) oder einer modifizierten „Suture Bridge“-Doppelreihen-Technik (Double Row, DR; n = 20; Alter 61,2 ± 7,5 Lj) operiert.

Die anteroposteriore Rupturausdehnung wurde klassifiziert als Bateman I (10%) bzw. II (90%) in der SR-Gruppe sowie Bateman II (80%) und III (20%) in der DR Gruppe. Patienten wurden nach Alter und Geschlecht gematched. Zur Verlaufskontrolle wurden klinische Scores angewandt: Subjective Shoulder Value (SSV), Constant-Murley Score (CS) und Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC). Ferner wurden MRT-Kontrollen der Sehnenintegrität, der Muskelatrophie und der fettigen Muskelinfiltration mittels einer semiquantitativen Signalintensitätsanalyse durchgeführt. Außerdem wurden Re-Defektmuster evaluiert.

Ergebnisse: Das durchschnittliche Follow-Up in der SR-Gruppe war 16,8 ± 4,6 Monate. Die durchschnittlichen Scores betragen für SSV 91.0% ± 8.8%, für CS 82.2 ± 8.1 (kontralaterale Seite 88.8 ± 5.3), und für WORC 96.5% ± 3.2%. Das durchschnittliche Follow-Up in der DR-Gruppe war 23.4 ± 2.9 Monate, mit patientenspezifischen Scores von 92.9% ± 9.6% im SSV, 77.0 ± 8.6 im CS (kontralaterale Seite 76.7 ± 17.1), und 90.7% ± 12.6% im WORC (p > 0,05). Im klinischen Outcome bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die Sehnenintegrität wurde folgendermaßen klassifiziert: Typ 1: n= 0 in beiden Gruppen. Typ 2: 4 SR und 5 DR; Typ 3: 9 SR und 10 DR. Typ 4: 3 SR und 3 DR. Typ 5: 3SR und 2 DR. Die

Rupturrate betrug 31,6% (n= 6) in der SR Gruppe und 25% (n= 5) in der DR Gruppe ($p > 0,05$). Keine signifikanten Gruppenunterschiede wurden hinsichtlich Muskelatrophie oder fettiger Infiltration gefunden (SR $0,94 \pm 0.16$; DR $1,15 \pm 0.5$) ($p > 0,05$).

In der Re-Defektanalyse wurden laterale Defekte bei 83,3% der SR Gruppe gesehen, während in der DR Gruppe 80% mediale Defekte aufwiesen.

Schlußfolgerung: Die klinischen Resultate nach modifizierter „Mason-Allen“-Naht vs. „Double Mattress Suture Bridge“-Technik zeigten keine signifikanten Unterschiede in einer Matched-Pair-Patientenkohorte. Bezüglich des Versagensmechanismus demonstrierten Single- und Double-Row-Techniken unterschiedliche Re-Rupturmuster.

2.2 Untersuchungen knotenloser Doppelreihen-Nahttechniken

Doppelreihen-Rekonstruktionstechniken weisen ex vivo signifikante theoretische Vorteile gegenüber den Einzelreihenverfahren auf. Dennoch konnte für das theoretisch überlegene Doppelreihenverfahren („Double Mattress Suture Bridge“) im Rahmen der vorhergehenden Untersuchung weder klinisch noch radiologisch ein signifikanter Therapievorteil gegenüber dem Einzelreihenverfahren nachgewiesen werden. Vielmehr zeigte die Analyse der Therapieversager ein neuartiges Re-Rupturmuster auf, welches sich weiter medial der medialen Ankerreihe erstreckt, obwohl gerade in dieser Sehnenregion mikroanatomisch kaliberstärkere Kollagenfibrillen mit biomechanisch höherer Ausreißkraft beschrieben wurden [217].

Die Beobachtung neuartiger Re-Rupturmuster infolge der Einführung doppelreihiger Rekonstruktionsverfahren wurde von weiteren Autoren zunächst auf Grundlage einzelner Fallberichte im Rahmen von Revisionsoperationen bestätigt [211, 227], später aber auch in radiologischen Verlaufsstudien beschrieben [86]. Auch nach Anwendung der hier untersuchten „Suture Bridge“-Technik wurde diese neue Entität durch weitere Autoren bestätigt (**Abb. 7**) [35, 215].



Abb. 7 – MR-tomographisch dargestellte Situation nach arthroskopischer SSP-Rekonstruktion in Doppelreihen-Technik („Suture Bridge“) in der paracoronaren Ebene; a) der intraoperativ refixierte Sehnenstumpf ist auf ganzer Länge re-rupturiert und medial des „Footprints“ (grün) retrahiert; b) der operativ refixierte Sehnenanteil ist im Bereich des anatomischen „Footprints“ verblieben (rot), doch medial der medialen Ankerreihe hat sich eine neue Ruptur entwickelt („Medial-Cuff-Failure“) [35].

Obwohl eine mechanisch optimierte Zuglastverteilung innerhalb des stabilsten Anteils der Sehne erfolgt, kommt es im kurz- bis mittelfristigen Verlauf dennoch zu einer Ruptur der Sehne medial dieses Konstruktes. Während der Terminus „Re-Defekt“ oder „Non-healing“ eine unzureichende Einheilung am „Footprint“ suggeriert, liegt hier im engeren Sinne eine

neue, zweite Ruptur weiter medial vor, während der initial rekonstruierte „Footprint“ mitsamt Nahtmaterialien intakt geblieben ist [211, 215].

Ein möglicher Strangulationseffekt der Sehne war bereits vor Einführung der Double-Row-Verfahren postuliert worden [57, 71] und wurde nun im Sinne einer zu rigiden, strangulierenden Wirkung auf das Sehnengewebe zum Gegenstand neuer Untersuchungen und Entwicklungen [36, 174]. Anstelle der bisher maximierten mechanischen Initialstabilität wurde eine geringere Kompromittierung der biologischen Sehnenintegration angestrebt. Ein potenzieller Ansatz hierfür sind knotenlose RM-Rekonstruktionen, um hypothetisch die Strangulation des regenerierenden Gewebes zu reduzieren und dessen Neovaskularisierung nicht einzuschränken [174].

Zwar wurde in biomechanischen Studien knotenführender Double-Row-Repairs die Bedeutung der medialen Reihe für die Konstruktstabilität hervorgehoben [7, 27, 125, 164], und knotenlose „Suture Bridge“-Techniken hatten sich ex vivo zunächst signifikant schwächer als knotenführende erwiesen [27]. Dennoch konnte nach klinischer Anwendung belegt werden, dass eine knotenlose, technisch anspruchsvolle Variante der „Suture Bridge“-Technik nach ca. 2 Jahren Follow-Up signifikant geringere Re-Defektraten aufwies als die reguläre, knoten tragende „Suture Bridge“ [174].

2.2.1 Biomechanische Optimierung der knotenlosen Doppelreihen-Technik („Speed Bridge“)

Verschiedene knotenlose Techniken für die RM-Rekonstruktion wurden vorgestellt [22, 172, 213], darunter auch die sogenannte „Speed Bridge“-Technik. Mechanisch soll hierbei die Sehne durch den Kraftvektor ihrer Vorspannung in Zugrichtung im Sinne eines Kraft-Parallelogramms gegen den knöchernen „Footprint“ fixiert werden („Self-Reinforcement“, **Abb. 8**) [25].

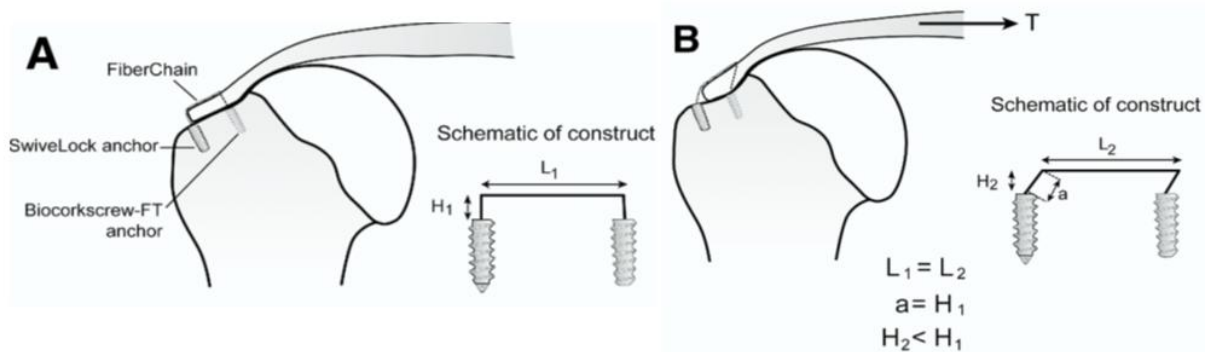


Abb. 8 – „Self-Reinforcement“: a) die knotenlos applizierte Fadenbrücke L_1 zwischen beiden Ankerreihen wird bei b) auftretendem Zug durch die Sehne ($\rightarrow T$) medialisiert und im Sinne eines Kraft-Parallelogramms samt unterliegender Sehne gegen den „Footprint“ gedrückt. Je stärker der Kraftvektor durch die Sehne, desto stärker der Effekt und die Reduktion der relativen Konstrukthöhe von H_1 auf H_2 [25].

Als weiterer potenzieller Vorteil gilt die Anwendung breiter, schnürsenkelartiger Bänder (Fibertape®) als überbrückende Nahtmaterialien anstelle dünner Rundfäden gleichen Materials, um ein Abschnüren oder Einschneiden der degenerativ veränderten Sehne zu verringern.

Die initiale Beschreibung der knotenlosen „Speed Bridge“-Technik basiert auf einer einzelnen medialen Sehnenperforation pro Anker, durch welche zwei schnürsenkelartige Fibertapes geführt werden. Diese können bereits zu einer erheblichen Friktion führen und Weichteilgewebe irritieren bzw. destruieren, wie für synthetische Nahtmaterialien beschrieben wurde [44, 106, 143]. Durch Friktionsschäden der Sehne kann deren Lastübertragung im Bereich der medialen Reihe geschwächt werden. Mangels eines medial fixierenden Knotens kann ferner eine gesteigerte Mikrobewegung zum verfrühten Konstruktversagen gegenüber knotenführenden Techniken führen und die hypothetischen biologischen Vorteile der knotenlosen Applikation neutralisieren.

Über knotenführende oder -lose Modifikationen der „Speed Bridge“-Technik zum Zwecke der biomechanisch optimierten Lastaufnahme gibt es in der Literatur bisher keine Daten. In einer biomechanischen Untersuchung am Tierkadavermodell wurden daher verschiedene Modifikationen untersucht und unter Zuglast hinsichtlich ihrer relativen- („Gap Formation“) und absoluten Stabilität („Load to Failure“) geprüft. Hierzu fanden das zuvor etablierte Tierkadavermodell und das biomechanische Testprotokoll Anwendung, um einen Transfer bzw. Vergleich der Resultate mit der zuvor angewandten, knotenführenden Doppelreihentechnik zu gestatten [164] (**Kap. 2.1.1**).

Pauly S, Fiebig D, Kieser B, Albrecht B, Schill A, Scheibel M: Biomechanical comparison of four double-row speed-bridging rotator cuff repair techniques with or without medial or lateral row enhancement. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 19: 2090-97, 2011

<http://dx.doi.org/10.1007/s00167-011-1517-x>

Hintergrund: Biomechanische Vergleichsstudie von vier unterschiedlichen „Speed Bridge“-Modifikationen mit oder ohne additive mediale bzw. laterale Knotenverstärkung. Hypothetisch geht die additive Verstärkung der primär knotenlosen „Speed Bridge“-Technik mittels medialer Matratzennaht oder lateralem „Simple Stitch“ mit verbesserter biomechanischer Stabilität zum Zeitpunkt null einher.

Methodik: Kontrollierte Laborstudie. An n= 36 „fresh frozen“ Schweineschultern wurden die Infraspinatus-Sehne abgesetzt und die Schultern in vier Versuchsgruppen randomisiert:

- (1) „Speed Bridge“-Technik mit Single Tendon Perforation pro Anker (STP)
- (2) „Speed Bridge“-Technik mit Double Tendon Perforation pro Anker (DTP)
- (3) „Speed Bridge“-Technik mit medialer Matratzennaht-Verstärkung pro Anker (MMS)
- (4) „Speed Bridge“-Technik mit lateraler Simple-Stitch-Verstärkung pro Anker (LSS).

Alle Rekonstruktionen wurden mittels einer Materialprüfmaschine zyklischer Zugbelastung von 10–60 N bis 10–200 N ausgesetzt (mit stufenweiser Steigerung der Maximallast um 20 N nach jeweils n= 50 Zyklen). Die Krafteinwirkung bei Erreichen von 3 bzw. 5 mm „Gap Formation“, Versagensmechanismus und maximale Versagenslast („Load to Failure“) wurden dokumentiert.

Ergebnisse: Die MMS-Technik mit separater Sehnenperforation wies signifikant höhere maximale Zugbelastbarkeit auf (338.9 ± 90.0 N) als die DTP (228.3 ± 99.9 N), LSS (188.9 ± 62.5 N) und STP-Technik (122.2 ± 33.8 N). Die MMS-Technik wies ferner die höchste Widerstandskraft bis zum Erreichen von 3 und 5mm „Gap Formation“ auf (3mm: 77.8 ± 18.6 N; 5mm: 113.3 ± 36.1 N), verglichen mit LSS, DTP und STP ($p < 0,05$ für jeweils 3 und 5mm „Gap Formation“). Versagensmodus war ein Durchschneiden der Sehne initial im Bereich der medialen Reihe, gefolgt vom Ausreißen der lateralen Reihe. Kein Ankerariss wurde beobachtet.

Schlußfolgerung: Separate Sehnenperforation pro medialem Anker und additive mediale Matratzennähte steigern signifikant die mediale Konstruktstabilität zum Zeitpunkt null in einem Ex-vivo-Modell gegenüber knotenlosen „Speed Bridge“-Techniken.

2.2.2 Klinische Resultate der „Speed Bridge“-Technik

Die im Rahmen der Untersuchung belastungsstabilste OP-Technik ist medial verstärkt, also nicht knotenlos, womit das zentrale Problem der Strangulation potenziell fortbesteht. Darüber hinaus ergab die dargestellte Untersuchung, dass bereits mit einer geringen Modifikation der originär beschriebenen „Speed Bridge“ im Sinne einer ca. 4mm versetzten (statt simultanen) Sehnenperforation pro Faden eine knotenlose, signifikant verbesserte, nahezu verdoppelte Maximalversagenslast erreicht wird.

Damit birgt diese Modifikation gegenüber der initial beschriebenen „Speed Bridge“-Technik als potenzielle Vorteile eine biomechanisch höhere Stabilität und keine im Tierkadavermodell makroskopisch sichtbaren Friktionsschäden der Sehne. Ferner entsteht kein mediales oder laterales Knotenimpingement bei knotenloser Applikationstechnik, wodurch eine Gewebsstrangulation reduziert werden kann.

Darauf basierend wurden klinisch-radiologische Ergebnisse dieser knotenlosen, aber mechanisch optimierten „Speed Bridge“-Technik evaluiert und den Resultaten der knotentragenden, zuvor biomechanisch optimierten „Suture Bridge“ Doppelreihen-Technik gegenübergestellt [164]. 22 konsekutive Patienten (8 w/ 14 m, Ø Alter $63,3 \pm 7,2$ Lj) wurden nach 24 Monaten Follow-Up mittels klinischer Scores sowie MR-tomographisch auf Sehnenintegrität untersucht. Hierbei konnten gute bis sehr gute klinische Resultate erzielt werden (SSV $88.7 \pm 14.9\%$; CS 78.2 ± 13.2 Punkte; WORC $87.1 \pm 18.2\%$). Jedoch zeigte die radiologische Auswertung strukturelle Sehndefekte in 22,7% der Fälle ($n= 5/22$), worunter die Entität des „Medial Cuff- Failure“ in 2 von 5 Fällen auftrat [89]. Insbesondere wiesen die beiden letztgenannten radiologischen Parameter keine signifikanten Unterschiede zur verglichenen knotentragenden modifizierten „Suture Bridge“-Technik auf. Dadurch wird die prognostische Bedeutung von biomechanischer Initialstabilität weiter relativiert, welche für die knotenlose Technik (DTP: $F_{\max} 228.3 \pm 99.9$ N [162]) zuvor eine relevant geringere Belastbarkeit gegenüber der knotentragenden modifizierten „Suture Bridge“ Variante (DM: $F_{\max} 368.6 \pm 99.5$ N [164]) ergeben hatte.

Zusammengefasst bietet diese weiterentwickelte Doppelreihen-Technik diverse theoretische Vorteile wie günstige biomechanische Initialstabilität, anatomische „Footprint“-Abdeckung und reduzierte Sehnenstrangulation durch knotenlose Refixation sowie gute bis sehr gute klinische Resultate. Dennoch ist die verbleibende Rate von Sehndefekten, insbesondere die Adressierung des „Medial Cuff- Failure“, noch nicht abschliessend gelöst.

3. Biologische Therapieansätze

Zahlreiche biomechanische Grundlagenstudien haben das theoretische Verständnis von Rekonstruktionstechniken der RM erweitert und die Entwicklung doppelreihiger Varianten vorangetrieben [10, 99, 100, 109, 118, 122, 135, 137, 143, 153, 158, 163, 200, 216]. Dennoch beinhaltet deren Anwendung eine längere Operationszeit und einen vermehrten Einsatz kostenintensiver Anker- und Nahtmaterialien. Ein solcher Mehraufwand ist aber nur gerechtfertigt, wenn darunter ein signifikanter Therapievorteil für den Patienten zu erzielen ist.

Trotz theoretischer Vorteile gegenüber Einzelreihenverfahren haben Double-Row-Techniken jedoch diesen Wirksamkeitsnachweis laut aktueller Meta-Analysen weiterhin nicht eindeutig erbringen können [33, 48, 167, 169, 186, 194]. Ein potenzieller Therapievorteil wurde lediglich für massive Rupturgrößen angedeutet [33, 49, 54, 223, 234].

Wie im vorausgehenden Kapitel dargestellt kann auch unter biomechanisch-theoretischer Verfahrensoptimierung, klinischer Anwendungsbeobachtung mit nachfolgender radiologischer Fehleranalyse und nachfolgend erneuter technischer Weiterentwicklung eine relevante Re-Rupturrate von 22,7% beobachtet werden, was jedem vierten bis fünften operierten Patienten entspricht. Wie eingangs dargelegt müssen Re-Defekte der RM nicht grundsätzlich mit einem schlechten klinischen Ergebnis einhergehen [47, 84, 101], weisen jedoch signifikante Kraftminderungen sowie eine reduzierte Gesamtfunktion der Schulter im Vergleich zur intakten RM auf [18, 32, 92].

Offenbar ist hinsichtlich RM-Rekonstruktionen das Potenzial der technisch-mechanischen Optimierung bereits erheblich, das der biologischen Adressierung aber bisher noch unzureichend ausgeschöpft.

3.1 Charakterisierung von Tenozyten der Rotatorenmanschette

Unabhängig vom anzuwendenden chirurgischen Refixationsverfahren beschreiben experimentelle Arbeiten eine Korrelation zwischen Größenausdehnung der zugrundeliegenden RM-Ruptur und histologisch degenerativen bzw. inflammatorischen Parametern, unabhängig von klinischen Faktoren wie Patientenalter und Symptombdauer [132, 133, 233]. Diese histologisch nachgewiesenen Alterationen per se wurden als mögliche Ursache von Re-Rupturen beschrieben [132]. Vor allem größere Rupturmorphologien korrelieren negativ mit metabolischem (Mikroperfusion, zelluläre Aktivität) und reparativem Potenzial [133] und weisen ferner mukoide Degeneration sowie vermehrt Zellapoptosen auf [233].

Möglicherweise ist also die zu wählende chirurgische Strategie von untergeordneter Bedeutung, solange biologische Defizite der degenerativen Sehnenruptur nicht therapeutisch adressiert werden. Um das endogene regenerative Potenzial der Tenozyten zu stimulieren, rückten in den vergangenen Jahren biologische Strategien zur verbesserten Gewebsregeneration in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses [51, 88, 107, 121, 146]. Zumal Tenozyten eine geringe proliferative Kapazität aufweisen [37] ist ein möglicher Ansatz, ihr biologisches Verhalten im Rahmen der Regeneration durch Wachstumsfaktoren zu stimulieren. Letztere steuern interne Zellprozesse wie Differenzierung und Mitose, wodurch die Regeneration von Bändern bzw. Sehnen-Knochen-Einheiten [2, 88, 146] über gesteigerte Fibroblastenproliferation, Synthese von extrazellulärer Matrix (ECM) und Re-Vaskularisierung optimiert wird [9, 30, 129, 203, 210].

Um den Effekt von muskuloskeletalen Wachstumsfaktoren ohne Störvariablen untersuchen zu können, ist ein In-vitro-Modell erforderlich, um zunächst das biologische Verhalten der Sehnenzellen zu erforschen. Als Voraussetzung dazu bedarf es einer charakterisierten Kultur von humanen Tenozyten der RM, welche in der Literatur nicht existiert. Vielmehr wurden zahlreiche Studien mit Zellkulturen aus humanem oder animalelem Gewebe publiziert, welchen keine oder nur unspezifische Zellcharakterisierungen zugrunde lagen. Jedoch ist die Annahme einer Kultur von Sehnenzellen nicht allein durch deren phänotypischen Charakter oder die Produktion von COL-I [3, 43, 134, 208] gerechtfertigt. Vielmehr ist unter einem derartigen Ansatz die Kultivierung von unspezifischen Fibroblasten nicht auszuschließen und somit Aussagen zum Verhalten von Tenozyten der RM nicht zulässig. Andere Autoren charakterisierten über den Nachweis von Proteinen wie Decorin und Biglycan [59, 95, 176], welche jedoch ebenfalls nichtspezifische Proteoglykane darstellen und das Vorliegen von Sehnenzellen nicht beweisen können [173, 232].

Vor dem Hintergrund geplanter Folgeuntersuchungen und Aussagen über die biologische Stimulierbarkeit von Tenozyten der humanen RM ist aber deren möglichst präzise Charakterisierung unabdingbar. Daher wurde ein Protokoll zur Kultivierung von Sehnenzellen der humanen RM etabliert, welches auf intraoperativ entnommenen Biopsien und enzymatischer Zellfreisetzung in vitro basiert. Die solchermaßen gewonnenen und kultivierten Zellen wurden auf Protein- bzw. Genexpressionsebene unter dem Nachweis Sehnen-spezifischer Marker wie Scleraxis [55, 190, 191] und Glykoproteinen wie Tenomodulin charakterisiert [90]. Zum Ausschluss akzidenteller Kultivierung von Osteoblasten- bzw. Chondrozyten als Folge von Zellmetaplasien in vivo [76] oder in vitro [56, 190] wurden zudem knochen- bzw. knorpelspezifische Marker und Zellen untersucht.

Pauly S, Klatte F, Strobel C, Schmidmaier G, Greiner S, Scheibel M, Wildemann B.
Characterization of Tendon Cell Cultures of the Human Rotator Cuff. Eur Cell Mater
20:84-97, 2010

<http://www.ecmjournal.org/journal/papers/vol020/pdf/v020a08.pdf>

Hintergrund: RM-Rupturen stellen häufige muskuloskeletale Verletzungen dar, in deren therapeutischem Verlauf es zu Re-Defekten und Gelenkdysfunktion kommt. Insbesondere Gewebe aus chronischen, großen Rupturen kann degenerativ erheblich verändert sein und dadurch Re-Rupturen begünstigen. Neben biomechanischen Ansätzen sind biologische Strategien wie die Applikation von Wachstumsfaktoren vielversprechend, um die Aktivität der Sehnenzellen sowie die Produktion extrazellulärer Matrix an der Sehnen-Knochen-Einheit zu stimulieren. Als Voraussetzung für die experimentelle Anwendung von Wachstumsfaktoren ist es Gegenstand der vorliegenden Arbeit, eine Tenozyten-Kultur der humanen RM zu etablieren und zu charakterisieren.

Methodik: Gewebe der SSP-Sehne und der langen Bizepssehne (LHB) wurde während arthroskopischer Rekonstruktionen biopsiert, kultiviert und auf RNA-Ebene die Expression von Kollagen-I, -II, -III, Biglycan, Decorin, Tenascin-C, Aggrecan, Osteocalcin, Tenomodulin und Scleraxis (Real-time PCR) untersucht. Als Kontrolle wurden die Resultate gegen Chondrozyten und Osteoblasten abgeglichen.

Ergebnisse: Die aus den RM-Biopsien isolierten Zellen wiesen ein spezifisches Expressionsprofil auf, welches sich von dem Expressionsprofil der Osteoblasten und Chondrozyten abgrenzen ließ. Sowohl SSP- als auch LHB- Tenozyten unterschieden sich von Chondrozyten durch geringere Expression von Kollagen-II ($p \leq 0.05$) und Decorin, während höhere Kollagen-I Level vorlagen ($p \leq 0.05$). Im Vergleich zu Osteoblasten zeigten Tenozyten eine geringere Expression von Osteocalcin ($p \leq 0.05$) sowie Tenascin C, Biglycan und Kollagen Typ-III. Die Expression von Scleraxis, Tenomodulin und Aggrecan war vergleichbar zwischen allen untersuchten Zelltypen.

Schlußfolgerung: Die vorliegende Arbeit stellt die Etablierung und Charakterisierung einer Tenozytenkultur der humanen RM dar. Dadurch ist es möglich, deren biologisches Verhalten zu analysieren und weitere Studien durchzuführen, um die Produktion von Sehnenmatrix und osteofibroblastischer Einheilung an der Sehnen-Knochen-Einheit zu optimieren.

3.2 Biologische Stimulation von Tenozyten der Rotatorenmanschette

Wie dargelegt können Wachstumsfaktoren das regenerative Potenzial und den Metabolismus von Sehnenzellen steigern [2, 88, 146]. Aber welche Wachstumsfaktoren sollten zu diesem Zweck ausgewählt werden? Das endogene zeitliche Expressionsprofil einzelner Wachstumsfaktoren ist nicht reproduzierbar spezifisch, wie immunhistochemisch im Tierversuch nach experimenteller Läsion der RM nachgewiesen wurde. Hier wurde ein nichtcharakteristischer Anstieg aller untersuchten biologischen Faktoren registriert, welcher nach 16 Wochen wieder auf Ausgangsniveau reduziert war [222].

Stimulierendes Potenzial auf Tenozyten (in vitro) und in vivo (Tierversuch) wurde beschrieben für Wachstumsfaktoren der Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Superfamilie, wie z.B. Bone Morphogenetic Protein (BMP)-12 [60, 117, 192] oder BMP-13 [221]. Auch andere WF wie Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), Platelet Derived Growth Factor (PDGF) und basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) wurden untersucht [146], überwiegend jedoch in Bezug auf Sehnen-Sehnen-Regeneration.

Das Verständnis der Re-Integration von Sehne und Knochen wird vertieft im Tiermodell, wo sich physiologisch zunächst fibröses Bindegewebe zwischen Sehne und Knochen ausbildet. In dieses wachsen sukzessive Osteoblasten ein ohne eine Faserknorpel-Schicht auszubilden, wie in der Vier-Zonen-Architektur des nativen Sehnen-Knochen-Interfaces [72, 179, 202] (**Kap. 1.1; Abb. 9**).

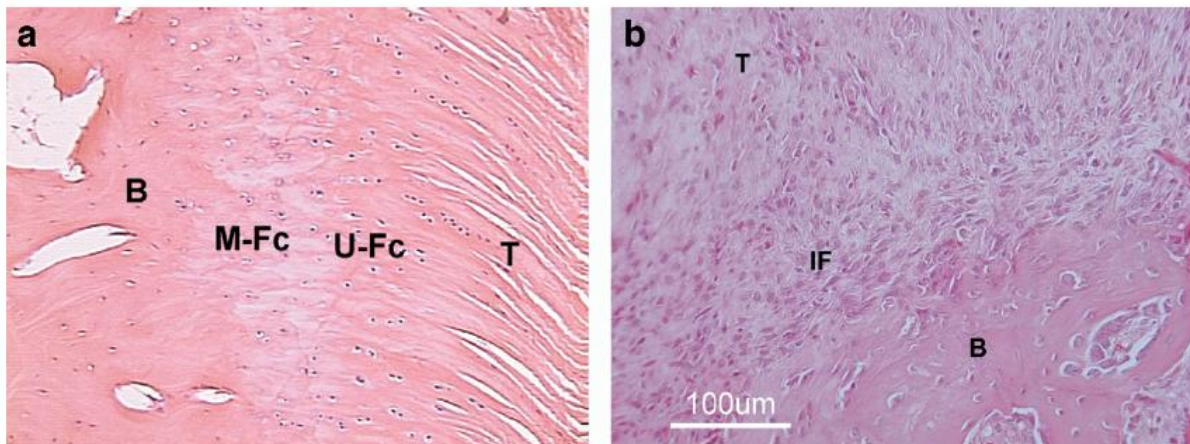


Abb. 9 - Histologische Darstellung der Rotatorenmanschetten-Insertion: a) native Vier-Zonen-Insertion mit Sehne („Tendon“, T), un-/ mineralisiertem Faserknorpel (U-Fc bzw. M-Fc) und Knochen („Bone“, B) (Kaninchenmodell); b) Sehnen-Knochen-Übergang nach Rekonstruktion mit fibrovaskulärem Interface-Gewebe (IF), Sehne (T) und Knochen (B), ohne Ausbildung einer Faserknorpelschicht (4 Wochen postoperativ, Rattenmodell) [178].

Folglich sollte der ideale Wachstumsfaktor sowohl den langsamen Metabolismus der Tenozyten als auch die umgebenden Osteoblasten gleichsinnig stimulieren. Entsprechend konnten Rodeo et al. im Großtierversuch unter Anwendung einer osteoinduktiven WF-Mixtur (bestehend aus BMP-2, -7, TGF- β_{1-3} und bFGF) nach Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes eine verbesserte Einheilung des Sehngraftes in den Knochentunnel beobachten [178]. Die Integration eines Graftes in einen hohl aufgebohrten Knochenkanal entspricht zwar nicht den Spezifika der RM-Regeneration, wo die Sehne flächig einem angefrischten Knochenbett aufliegt, stellt aber eine Annäherung an deren experimentelle Untersuchung dar.

Für einzelne Mitglieder der Bone-Morphogenetic-Protein-Familie wurden jenseits der initial beschriebenen (und daher namensgebenden) Effekte auf Osteoblasten- bzw. Knochenwachstum ferner stimulierende Effekte auf die Sehnen-Knochen-Regeneration beschrieben. Sowohl BMP-2 [119, 128, 182] als auch BMP-7 [142, 154] stimulierten die Sehnen-Knochen-Heilung im tierexperimentellen Kreuzbandmodell. Für BMP-7 wurde zusätzlich in unspezifischen Ligament-/Sehnenzellkulturen animalen Ursprungs ein anaboler Effekt und die gesteigerte Produktion von Kollagen-I beschrieben [212, 224, 231]. Effekte der genannten Wachstumsfaktoren auf Tenozyten der humanen RM sind in der Literatur jedoch nicht beschrieben worden.

In einer nachfolgenden Untersuchung wurde daher ein potenzieller, dosisabhängiger Effekt dieser Wachstumsfaktoren einzeln bzw. in Kombination auf die zuvor etablierte und charakterisierte Kultur humaner RM-Tenozyten untersucht. Zielparameter waren dabei einerseits zellphysiologische Parameter wie Aktivität und Kollagen-I Produktion, andererseits die Kontrolle einer möglichen De-Differenzierung der Sehnenzellen unter Einfluss von Wachstumsfaktoren mit bekanntem osteoinduktiven Potenzial.

Pauly S and Klatte F, Strobel C, Schmidmaier G, Greiner S, Scheibel M, Wildemann B. BMP-2 and -7 affect Human Rotator Cuff Tendon Cells In Vitro. Journal of Shoulder and Elbow Surgery 21:464-73, 2011

(geteilte Erstautorenschaft)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2011.01.015>

Hintergrund: RM-Rekonstruktionen weisen eine mitunter unzureichende Regeneration auf. Um biologische Aspekte der Sehnen-Knochen-Heilung zu optimieren ist es Gegenstand dieser Untersuchung, den Einfluss der Wachstumsfaktoren BMP-2 und -7 auf die Zellaktivität sowie die Matrix-Genexpression und -Produktion zu untersuchen. Ein anaboler Effekt wäre ein vielversprechender Ansatz für eine verbesserte Sehnen-Knochen-Regeneration.

Methodik: Tenozyten wurden aus intraoperativ entnommenen Biopsien isoliert, kultiviert und nachfolgend inkubiert mit BMP-2 (100–1000 ng/ml) und BMP-7 (100–2000 ng/ml), einzeln und kombiniert. An den Tagen 0, 3 und 6 wurde die Zellaktivität erfasst. An Tag 6 wurde die Kollagen I- Produktion sowie die Expression verschiedener Sehnen-, Knochen- und Knorpelmarker quantifiziert (Kollagen I-III, Osteocalcin, Scleraxis).

Ergebnisse: Dosisabhängige Effekte auf Tenozyten wurden für beide Wachstumsfaktoren beobachtet: Zugabe von BMP-2 steigerte die COL-I Produktion signifikant, aber dessen Expression nur gering, während höhere Dosierungen die Zellaktivität reduzierten. Für BMP-7, wurde ein signifikanter Anstieg der COL-I Produktion und Expression sowie eine gesteigerte Zellaktivität registriert. Die Inkubation mit beiden kombinierten Wachstumsfaktoren führte zu abgeschwächten Parametern gegenüber BMP-7 allein. Die Expression von COL-II, -III, Osteocalcin und Scleraxis war nach BMP-Stimulation nicht signifikant beeinflusst.

Schlußfolgerung: Neben bekannten Effekten von BMP-2 und -7 auf Osteoblasten beschreibt die vorliegende Arbeit erstmalig weitere Effekte auf die Biologie der RM-Sehnenzellen. Möglicherweise müssen beide Zelltypen adressiert werden, um die Sehnen-Knochen-Regeneration am „Footprint“ zu optimieren.

3.3 Zusammenhang zwischen biologischem Potenzial und Demographie der Patienten

Die Ursache für strukturelle Defekte nach RM-Rekonstruktionen ist mehrdimensional begründet. Jenseits technisch-operativer Verfahren wird der Einfluss diverser patientenspezifischer, intrinsisch prognostischer Faktoren wie fettiger Muskelinfiltration [62, 77, 78, 79, 195], Patientenalter [18, 39, 47, 144, 225] und -geschlecht auf die Prognose diskutiert [38, 80, 144, 206]. Jedoch liefern die zitierten Arbeiten teils widersprüchlich Resultate hinsichtlich des Einflusses der genannten Faktoren. Einzelne Autoren postulieren beispielsweise einen geschlechtsabhängigen Einfluss auf das Resultat nach RM-Rekonstruktion [38, 80], während andere Arbeitsgruppen diesen nicht bestätigen konnten [144, 156, 206, 225].

Die teilweise konträren Resultate stammen mehrheitlich aus retrospektiven klinischen Untersuchungen, können also keine kausale Klärung einer Outcome-Beeinflussung durch z.B. Geschlecht oder Alter leisten. Ohnehin ist keiner der Faktoren im Sinne einer therapeutischen Entscheidung beeinflussbar. Sollten diese intrinsischen Faktoren aber tatsächlich mit interindividuellen Unterschieden im biologischen Potenzial einhergehen, könnten einzelne Gruppen oder Cluster von Patienten ggf. von einer Stimulation durch Wachstumsfaktoren profitieren. Möglicherweise wäre die gegenwärtig angewandte Strategie unzureichend, arthroskopisch adressierbare RM-Läsionen – ungeachtet möglicher Unterschiede im biologischen Potenzial der Patienten – in technisch weitgehend uniformer Weise zu rekonstruieren.

Relativ konsistent ist der negative Effekt von zunehmendem Patientenalter auf das Resultat nach Rekonstruktionen der RM beschrieben. Jedoch wurde keine kritische Altersgrenze postuliert, jenseits derer eine verminderte Sehnenregeneration erwartet werden kann [18, 39, 47, 80, 144, 155, 201, 206, 225]. Aber ab wann ist das Kriterium „höheres Lebensalter“ erfüllt? Gesteigerte Re-Defektraten wurden für Patienten ab einem Alter von 60 bzw. 65 Lebensjahren beschrieben [18, 34, 82, 93]. Andererseits wurde in den vergangenen Jahren auch für Patienten jenseits des 65. [32, 52, 156] bzw. des 70. Lebensjahres [175, 177, 214] günstige Resultate nach RM-Rekonstruktion publiziert. Die Untersuchungen dieser Alterskohorten repräsentieren dabei sowohl den fortschreitenden demographischen Wandel als auch einen gesteigerten funktionellen Anspruch der eingeschlossenen Altersgruppen.

Auf Grundlage postulierter Risikofaktoren wie dem Patientenalter könnte der Nachweis von Unterschieden im biologischen Regenerationspotenzial einzelner Patientenkohorten erstmalig den kausalen Nachweis erbringen, ob und für welche Gruppen

- 1) ggf. vermindertes zellbiologisches Potenzial in vitro (im Sinne von Zellaktivität, Kollagen-I Produktion) sowie
- 2) ggf. spezifisches Potenzial der additiven biologischen Stimulierbarkeit durch biologische Wachstumsfaktoren gegeben ist.

Letzteres vor dem Hintergrund, dass der dosisabhängig stimulierende Effekt insbesondere von BMP-7 auf Zellaktivität und Kollagen-I Produktion von Tenozyten zuvor beschrieben wurde [165].

Beide dargelegten Aspekte wurden in einer nachfolgenden Arbeit untersucht.

Klatte F and Pauly S, Scheibel M, Greiner S, Gerhardt C, Schmidmaier G, Wildemann B. Influence of Age on the Cell Biological Characteristics and the Stimulation Potential of Male Human Tenocyte-like cells. Eur Cell Mater (2012): 24:74-89

(geteilte Erstautorenschaft)

<http://www.ecmjournal.org/journal/papers/vol024/pdf/v024a06.pdf>

Hintergrund: Die Inzidenz von primären- und Re-Rupturen der RM steigt mit zunehmendem Patientenalter, jedoch wurde ein reduziertes regeneratives Potenzial bei älteren Patienten nicht auf zellulärer Ebene untersucht. Ziel der vorliegenden Studie ist daher die genauere Untersuchung eines Zusammenhanges anhand der zellulären Eigenschaften von humanen RM-Tenozyten unterschiedlicher Altersgruppen.

In der Literatur wurde der Effekt von BMP-2 und -7 auf Tenozyten beschrieben. Daher wird in dieser Arbeit ferner untersucht, ob das Stimulationspotenzial der humanen RM-Tenozyten altersbezogene Unterschiede aufweist.

Methodik: Tenozyten aus SSP-Biopsien jüngerer und älterer Patienten wurden hinsichtlich der folgenden zellbiologischen Charakteristika untersucht: Zelldichte, Zellwachstum, Markerexpression, COL-I-Synthese, Stammzellphänotyp und Potenzial für multipotente Differenzierung. Um das Stimulationspotenzial zu evaluieren wurden die Zellen in 2D/3D-Kultur mit BMP-2 und -7 stimuliert. Erfasste Zielparameter waren u.a. Zellaktivität, Markerexpression und COL-I Synthese.

Ergebnisse: Ein altersabhängiger Effekt wurde für Zellwachstum und Stammzellpotenzial beobachtet, nicht aber auf extrazellulärem Matrixlevel. Unter Stimulation mit BMP-7 reagierten Zellen beider Altersgruppen mit gesteigerter Zellaktivität, COL-I Expression und Proteinsynthese. BMP-2 hingegen zeigte geringere Effekte als BMP-7. Generell wurde die Stimulation in 3D- gegenüber 2D-Kultur verbessert.

Schlußfolgerung: Zellbiologische Charakteristika, die eine zentrale Rolle bei der erfolgreichen Reintegration der Sehne übernehmen, waren bei älteren Patienten herabgesetzt. Damit könnten höhere Re-Rupturraten bei älteren Patienten erklärt werden.

Hinsichtlich des Stimulationspotenzials könnten auf zellulärer Ebene sowohl jüngere als auch ältere Patientenkohorten von einer biologischen Augmentierung durch Wachstumsfaktoren profitieren.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden experimentelle und klinische Studien zu biomechanischen und biologischen Ansätzen zur Verbesserung der RM-Regeneration präsentiert.

Wie dargestellt lag bei der Einführung doppelreihiger Refixationskonzepte der wesentliche wissenschaftliche Fokus auf der Maximierung der biomechanischen Belastbarkeit bei gleichzeitig anatomiegerechterer Abdeckung des „Footprints“ (**Kap. 2**). Dennoch sind in mittelfristigen klinischen Verlaufsstudien gegenüber herkömmlichen Einzelreihentechniken keine signifikanten Therapievorteile erzielt worden, wie aktuelle Übersichtsarbeiten belegen [33, 48, 167, 169, 186, 194]. Ein Therapievorteil wurde lediglich für massive Rupturgrößen beschrieben, welche jedoch nur eine Minderheit der Patienten betreffen [33, 49, 54, 223, 234]. Ein potenzieller Strangulationseffekt infolge zu rigider Fixation der Sehne wurde postuliert und der Nachweis erbracht, dass knotenlose, also biomechanisch schwächer belastbare Techniken, im klinisch-radiologischen Verlauf geringere Re-Rupturraten aufwiesen als knotenführende [174]. Wie dargelegt stellen auch eigene Arbeiten die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung von biomechanisch hoher Initialstabilität infrage, wenn biomechanisch erheblich schwächere, da knotenlose Techniken dennoch vergleichbare oder sogar günstigere klinische und radiologische Resultate produzieren.

Um einen möglichen Strangulationseffekt von Sehnen unter Doppelreihen-Rekonstruktion zu prüfen, quantifizierten Christoforetti et al. intraoperativ (mittels Laser-Doppler-Flowmetrie während „Suture Bridge“-Repairs) die vaskuläre Versorgung der lateralen SSP-Sehne vor sowie nach Applikation der lateralen Reihe [36]. Diese wurde nach Einschlagen des lateralen knotenlosen Ankers zwar erhalten, aber um 44,7% signifikant reduziert. Die Autoren schlussfolgerten auf eine kompromittierte Reintegrationsfähigkeit der Sehne. Jedoch war in diesem Versuchsaufbau der Vergleich zu Einzelreihenverfahren nicht gegeben. Liem et al. verglichen mittels vergleichbarer Flowmetrie-Technik im Schafsmodell die Dynamik der arteriellen Blutversorgung nach Einzel- und Doppelreihentechnik („Mason-Allen“-Naht vs. „Suture Bridge“) [112]. Zusammenfassend wurden diesbezüglich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen beiden Verfahren gefunden, was ggf. auch durch die geringe Gruppenstärke von jeweils n= 9 Tieren bedingt sein könnte. Dennoch zeigte sich, dass der laterale Sehnenanteil bei beiden Verfahren um ca. 92% vermindert perfundiert wird, der mediale hingegen um 91% („Double Row“) gegenüber 72% („Single Row“). Hier kann die Ursache einer strangulierten Vaskularisierung der medialen Sehnenanteile mit nachfolgend auftretendem „Medial Cuff Failure“ nach Doppelreihentechnik begründet sein [35, 211, 215, 227].

In Kenntnis dieser neu auftretenden Entitäten sank die Bedeutung weiterer Optimierungen biomechanisch rigider Maximalstabilität und es rückte wie erörtert die biologisch optimierte Sehnenrekonstruktion in den wissenschaftlichen Vordergrund.

Zwei Kerngebiete scheinen hierbei von Bedeutung: die Detektion von interindividuellen Unterschieden im biologischen Potenzial bzw. Bedarf verschiedener Patientengruppen sowie die intra-/perioperative Augmentierung biologischer Regeneration.

Das Verständnis von biologischen Unterschieden im Patientenkollektiv ist jedoch gegenwärtig noch gering ausgeprägt. Altersbezogene Unterschiede im biologischen Ausgangspotenzial wurden auf Grundlage von Zellkulturen humaner RM Tenozyten für Männer [103] und Frauen [102] erstmalig beschrieben und können hilfreich sein, Zusammenhänge bzw. Gesetzmäßigkeiten zu beobachten. Dies Vorgehen scheint weniger störanfällig als retrospektive klinisch-radiologische Kohortenanalysen, in welche multiple Verzerrungseffekte (Bias) eingehen und aus welchen widersprüchliche Daten publiziert wurden. Insbesondere die Berücksichtigung von demographischen Fakten wie Alter und Geschlecht scheint hier sinnvoll, da diese ohnehin therapeutisch nicht beeinflusst werden können und nach bisherigem Kenntnisstand ein prognostisches Potenzial besitzen. Dennoch ist gegenwärtig ungeklärt, ob Unterschiede im zellbiologischen Potenzial (in vitro) sich in mittelfristigen klinisch-radiologischen Resultaten niederschlagen. Als mögliche Konsequenz entsprechender Analysen können Untersuchungsansätze entwickelt werden, ob und vor allem welche Patientengruppen in besonderem Maße von biologischer Augmentation z.B. durch Wachstumsfaktoren profitieren könnten, zumal gegenwärtig operative RM-Rekonstruktionstechniken weitgehend identisch angewendet werden.

Der zweite biologische Kernaspekt ist die Anwendung von Wachstumsfaktoren selbst, welche in vereinzelt tierexperimentellen Modellen zur RM-Rekonstruktion beschrieben wurden [87, 127, 178, 181, 192]. Hierbei wurden Dosierungen von WF ohne theoretische Rationale lokal appliziert (z.B. über beschichtete Kollagen-Scaffolds). Dies Vorgehen ist bei angestrebter humaner Anwendung intraoperativ nicht vertretbar, zumal der dosisabhängige Effekt von WF auf Tenozyten und insbesondere die Möglichkeit einer Überdosierung (in vitro) beschrieben wurde [94, 165, 231]. Hier besteht eine zentrale Problematik im Transfer von Wachstumsfaktor-Dosierung und -kombination(en), deren optimale Konstellation in vitro (im Zellmedium appliziert) nachgewiesen ist, und nachfolgend in vivo Anwendung finden soll.

Eine weitere Problematik besteht in der limitierten Anwendungszulassung von rekombinanten Wachstumsfaktoren in vivo. Derzeit existieren nur limitierte Freigaben für vereinzelte Wachstumsfaktoren wie BMPs für dezidierte Indikationen (z.B. Pseudarthrosen-

Revision, spinale Fusionen). Zudem ist deren Einsatz mit teilweise erheblichen Anwendungskosten verbunden [58].

Ein diesbezüglich vielversprechender Ansatz könnte die Anwendung von thrombozytenreichem autologem Plasma (PRP, Platelet Rich Plasma) darstellen, welches durch Zentrifugation aus patienteneigenem peripheren Blut gewonnen wird und letztlich eine supraphysiologische Konzentration körpereigener Wachstumsfaktoren darstellt [58, 130]. Unter anderem beinhaltet PRP Faktoren wie PDGF, TGF- β , Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Fibroblast Growth Factor (FGF) [98, 146, 199]. Nachteilig ist allerdings, dass die enthaltene WF-Konzentration aufgrund der intra- und interindividuell schwankenden Plasmaviskosität und -volumenkonstellation nur schwer zu vereinheitlichen ist, obgleich wie erwähnt gerade die Dosierung von Wachstumsfaktoren in vitro eine entscheidende Rolle besitzt [165, 185, 231]. So liefern die ersten prospektiv-randomisierten klinisch-radiologischen Verlaufsstudien, in welchen Rekonstruktionen der RM mittels lokaler Applikation von PRP-Clots augmentiert oder unterspritzt wurden, keinerlei Therapievorteil gegenüber den jeweiligen Kontrollkollektiven [8, 29, 91, 170, 180, 183, 218]. Eine mögliche Ursache für diese enttäuschenden Resultate ist, dass die klinische Anwendung erprobt wurde, bevor hinreichende Erkenntnisse in vitro gewonnen waren. Insbesondere die dosisabhängige Wirkung von PRP auf Tenozyten [46, 185] und andere Zielgewebe wie Schwann'sche Zellen [235] ist nämlich beschrieben worden. Mit steigender Konzentration von Thrombozyten (Platelets) jenseits eines Idealwertes, aber auch der Konzentration von Leukozyten im PRP kehrt sich der erwünschte Stimulationseffekt um [6, 19].

Die Untersuchung der dargelegten biologischen Fragestellungen und Ansätze sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Arbeiten unserer interdisziplinären Arbeitsgruppe.

Perspektivisch ist zum Zweck der biologisch optimierten RM-Regeneration eine präzisere Definition von Patientenkohorten nötig, deren inferiore zellbiologische Parameter bereits zum Zeitpunkt der Rekonstruktion zu erwarten sind, und welche durch intra- oder perioperative Anwendung von WF biologisch augmentiert werden sollten. Hierzu sind allerdings profunde experimentelle Erkenntnisse in vitro erforderlich, deren angestrebter Transfer in die klinische Anwendung die erfolgreiche tierexperimentelle Erprobung voraussetzt. Der zentrale Fehlermodus vorliegender tierexperimenteller Studien scheint, wie erwähnt, bisher jedoch die Anwendung teils beliebig ausgewählter WF-Konzentrationen ohne theoretische Grundlage zu sein.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt Möglichkeiten der optimierten Regeneration von Rekonstruktionen der RM. Dabei sollten technisch-biomechanische, klinisch-radiologische und biologische Grundlagenerkenntnisse gewonnen werden, die in moderne Rekonstruktionstechniken einfließen können.

Im ersten Teil der Habilitationsschrift wurden Untersuchungen zum Einfluss technischer Modifikationen von Rekonstruktionstechniken entwickelt, zunächst biomechanisch getestet und anschließend klinisch-radiologisch überprüft. Die in der Literatur diskutierte Rolle der medialen Augmentierung von Doppelreihen-Rekonstruktionen („Suture Bridge“) konnte durch eine modifizierte Stich-/Knotentechnik ergänzt werden. Unter Anwendung einer doppelten Matratzennaht pro medialem Anker wurde im Tierkadavermodell eine signifikant überlegene Widerstandskraft gegenüber „Gap Formation“ zwischen Sehne und Knochen sowie gegenüber der maximal tolerierten Ausreißkraft beobachtet. Diese jedoch erlauben keinerlei prognostische Aussage über mittelfristige Resultate nach Anwendung der Technik, wie eine nachfolgende klinisch-radiologische Studie demonstrierte. Hierbei wurde 24 Monate nach Anwendung der zuvor optimierten „Suture Bridge“-Technik kein signifikanter Therapievorteil gegenüber den Patienten gesehen, deren SSP-Sehne mittels selbstverblockender Einzelreihennaht rekonstruiert wurde (modifizierter „Mason-Allen-Stitch“).

Um allerdings den beobachteten Re-Defekten (bzw. Neo-Rupturen im Sinne eines „Medial Cuff-Failure“) zu begegnen und einer möglichen Strangulation rekonstruierter Sehnen durch ein zu rigides Konstrukt aus synthetischen Nahtmaterialien vorzubeugen, wurden nachfolgend technische Abwandlungen knotenloser bzw. verringert knotentragender Nahttechniken entwickelt und erneut im Tierkadavermodell hinsichtlich der biomechanischen Primärstabilität getestet. Als Resultat wurde eine Modifikation der zugrundeliegenden „Speed Bridge“-Technik identifiziert, welche bei komplett knotenloser Applikation eine signifikant verbesserte Initialstabilität aufweist.

Nachfolgend wurden auch deren gute bis sehr gute mittelfristige klinisch-radiologische Resultate untersucht, aber keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich klinischer Scores bzw. Re-Rupturraten im Vergleich zur knotentragenden „Suture Bridge“-Modifikation beobachtet. Die Analyse vorgefundener Re- bzw. Neo-Defektmuster trotz knotenloser, gewebsschonenderer Applikation entspricht vermehrten Berichten im Literaturkontext („Medial Cuff-Failure“).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass biomechanische Weiterentwicklungen von Nahttechniken möglicherweise an ihre Grenzen gelangt, während biologische Anforderungen an die Sehnen-Knochen Regeneration noch unzureichend bekannt bzw. adressiert sind, wurde im zweiten Teil der Arbeit die Biologie der RM-Regeneration untersucht.

Die Untersuchung des biologischen Verhaltens von Tenozyten der humanen RM sowie deren Stimulierbarkeit durch biologische Wachstumsfaktoren in vitro setzt eine Zellkultur voraus. Diese wurde als Voraussetzung für nachfolgende Fragestellungen in einer Grundlagenarbeit aus intraoperativ entnommenen Sehnenbiopsien der Supraspinatussehne etabliert und auf Gen- sowie Proteinebene charakterisiert. Hier liegt ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber Arbeiten im Literaturkontext, deren Studien zum Stimulationsverhalten von Tenozyten keine adäquate Zellcharakterisierung vorausging, wodurch deren spezifische Aussagekraft limitiert ist.

Anschließend wurde auf Grundlage der zuvor etablierten Tenozyten-Kultur deren Proliferation und die Produktion von Kollagen-I unter Einfluss stimulierender Wachstumsfaktoren wie Bone Morphogenetic Protein 2 und 7 untersucht. Insbesondere BMP-7 zeigte hierbei einen dosisabhängigen Effekt auf beide genannten Zielparameter, während die biologische Stimulation unter BMP-2 isoliert bzw. beiden WF kombiniert sich abgeschwächt darstellte. Ferner wurde unter Einfluss der auch osteogen stimulierenden Wachstumsfaktoren eine dahingehende mögliche De-Differenzierung bzw. Metaplasie der Sehnenzellen kontrolliert und ausgeschlossen.

Im abschließenden Teil der Schrift wurde die Fragestellung erörtert, ob klinisch postulierte Risikofaktoren wie ein höheres Patientenalter zum Zeitpunkt der RM-Rekonstruktion in vitro bestätigt werden, und ob das Potenzial der Sehnenstimulation mittels Wachstumsfaktoren (BMP-2 und -7) altersabhängige Unterschiede aufweist. Ziel der Studie war es, Patienten zu identifizieren, deren endogenes biologisches Potenzial zum Zeitpunkt der RM-Rekonstruktion ggf. vermindert ist, welche aber von einer additiven biologischen Augmentierung profitieren können. Mit zunehmendem Patientenalter wurde ein reduziertes zellbiologisches Potenzial bei männlichen Patienten beobachtet, während Tenozyten sowohl jüngerer als auch älterer männlicher Patienten durch Exposition gegenüber BMP-7 stimuliert werden konnten.

6. Literaturverzeichnis

1. Abate M, Schiavone C, Di Carlo L et al. (2013) Prevalence of and risk factors for asymptomatic rotator cuff tears in postmenopausal women. *Menopause*:
2. Angel MJ, Sgaglione NA, Grande DA (2006) Clinical applications of bioactive factors in sports medicine: current concepts and future trends. *Sports Med Arthrosc* 14: 138-145
3. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT et al. (2006) Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A* 77: 285-293
4. Arce G, Bak K, Bain G et al. (2013) Management of disorders of the rotator cuff: proceedings of the ISAKOS upper extremity committee consensus meeting. *Arthroscopy* 29: 1840-1850
5. Baleani M, Ohman C, Guandalini L et al. (2006) Comparative study of different tendon grasping techniques for arthroscopic repair of the rotator cuff. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 21: 799-803
6. Barber FA (2013) Platelet-rich plasma for rotator cuff repair. *Sports Med Arthrosc* 21: 199-205
7. Barber FA, Herbert MA, Schroeder FA et al. (2010) Biomechanical advantages of triple-loaded suture anchors compared with double-row rotator cuff repairs. *Arthroscopy* 26: 316-323
8. Barber FA, Hrnack SA, Snyder SJ et al. (2011) Rotator cuff repair healing influenced by platelet-rich plasma construct augmentation. *Arthroscopy* 27: 1029-1035
9. Batten ML, Hansen JC, Dahners LE (1996) Influence of dosage and timing of application of platelet-derived growth factor on early healing of the rat medial collateral ligament. *J Orthop Res* 14: 736-741
10. Baums MH, Buchhorn GH, Spahn G et al. (2008) Biomechanical characteristics of single-row repair in comparison to double-row repair with consideration of the suture configuration and suture material. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 16: 1052-1060
11. Baydar M, Akalin E, El O et al. (2009) The efficacy of conservative treatment in patients with full-thickness rotator cuff tears. *Rheumatol Int* 29: 623-628
12. Baysal D, Balyk R, Otto D et al. (2005) Functional outcome and health-related quality of life after surgical repair of full-thickness rotator cuff tear using a mini-open technique. *Am J Sports Med* 33: 1346-1355
13. Beaudreuil J, Bardin T, Orcel P et al. (2007) Natural history or outcome with conservative treatment of degenerative rotator cuff tears. *Joint Bone Spine* 74: 527-529
14. Benjamin M, Kumai T, Milz S et al. (2002) The skeletal attachment of tendons--tendon "entheses". *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 133: 931-945
15. Bennett WF (2003) Arthroscopic repair of massive rotator cuff tears: a prospective cohort with 2- to 4-year follow-up. *Arthroscopy* 19: 380-390
16. Bishop J, Klepps S, Lo IK et al. (2006) Cuff integrity after arthroscopic versus open rotator cuff repair: a prospective study. *J Shoulder Elbow Surg* 15: 290-299
17. Bjornsson H, Norlin R, Knutsson A et al. (2010) Fewer rotator cuff tears fifteen years after arthroscopic subacromial decompression. *J Shoulder Elbow Surg* 19: 111-115

18. Boileau P, Brassart N, Watkinson DJ et al. (2005) Arthroscopic repair of full-thickness tears of the supraspinatus: does the tendon really heal? *J Bone Joint Surg Am* 87: 1229-1240
19. Boswell SG, Schnabel LV, Mohammed HO et al. (2014) Increasing platelet concentrations in leukocyte-reduced platelet-rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons. *Am J Sports Med* 42: 42-49
20. Brady PC, Arrigoni P, Burkhart SS (2006) Evaluation of residual rotator cuff defects after in vivo single- versus double-row rotator cuff repairs. *Arthroscopy* 22: 1070-1075
21. Brooks CH, Revell WJ, Heatley FW (1992) A quantitative histological study of the vascularity of the rotator cuff tendon. *J Bone Joint Surg Br* 74: 151-153
22. Brown BS, Cooper AD, McIlff TE et al. (2008) Initial fixation and cyclic loading stability of knotless suture anchors for rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg* 17: 313-318
23. Burkhart SS (1991) Arthroscopic treatment of massive rotator cuff tears. Clinical results and biomechanical rationale. *Clin Orthop Relat Res*: 45-56
24. Burkhart SS (1992) Fluoroscopic comparison of kinematic patterns in massive rotator cuff tears. A suspension bridge model. *Clin Orthop Relat Res*: 144-152
25. Burkhart SS, Adams CR, Burkhart SS et al. (2009) A biomechanical comparison of 2 techniques of footprint reconstruction for rotator cuff repair: the SwiveLock-FiberChain construct versus standard double-row repair. *Arthroscopy* 25: 274-281
26. Burkhart SS, Nottage WM, Ogilvie-Harris DJ et al. (1994) Partial repair of irreparable rotator cuff tears. *Arthroscopy* 10: 363-370
27. Busfield BT, Glousman RE, McGarry MH et al. (2008) A biomechanical comparison of 2 technical variations of double-row rotator cuff fixation: the importance of medial row knots. *Am J Sports Med* 36: 901-906
28. Carbone S, Gumina S, Arceri V et al. (2012) The impact of preoperative smoking habit on rotator cuff tear: cigarette smoking influences rotator cuff tear sizes. *J Shoulder Elbow Surg* 21: 56-60
29. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M et al. (2011) Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 39: 258-265
30. Chang J, Thunder R, Most D et al. (2000) Studies in flexor tendon wound healing: neutralizing antibody to TGF-beta1 increases postoperative range of motion. *Plast Reconstr Surg* 105: 148-155
31. Chansky HA, Iannotti JP (1991) The vascularity of the rotator cuff. *Clin Sports Med* 10: 807-822
32. Charoussat C, Bellaiche L, Kalra K et al. (2010) Arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: is there tendon healing in patients aged 65 years or older? *Arthroscopy* 26: 302-309
33. Chen M, Xu W, Dong Q et al. (2013) Outcomes of single-row versus double-row arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Arthroscopy* 29: 1437-1449
34. Cho NS, Lee BG, Rhee YG (2011) Arthroscopic rotator cuff repair using a suture bridge technique: is the repair integrity actually maintained? *Am J Sports Med* 39: 2108-2116
35. Cho NS, Yi JW, Lee BG et al. (2010) Retear patterns after arthroscopic rotator cuff repair: single-row versus suture bridge technique. *Am J Sports Med* 38: 664-671

36. Christoforetti JJ, Krupp RJ, Singleton SB et al. (2012) Arthroscopic suture bridge transosseus equivalent fixation of rotator cuff tendon preserves intratendinous blood flow at the time of initial fixation. *J Shoulder Elbow Surg* 21: 523-530
37. Chuen FS, Chuk CY, Ping WY et al. (2004) Immunohistochemical characterization of cells in adult human patellar tendons. *J Histochem Cytochem* 52: 1151-1157
38. Chung SW, Oh JH, Gong HS et al. (2011) Factors affecting rotator cuff healing after arthroscopic repair: osteoporosis as one of the independent risk factors. *Am J Sports Med* 39: 2099-2107
39. Clayton RA, Court-Brown CM (2008) The epidemiology of musculoskeletal tendinous and ligamentous injuries. *Injury* 39: 1338-1344
40. Cohen DB, Kawamura S, Ehteshami JR et al. (2006) Indomethacin and celecoxib impair rotator cuff tendon-to-bone healing. *Am J Sports Med* 34: 362-369
41. Cole BJ, McCarty LP, 3rd, Kang RW et al. (2007) Arthroscopic rotator cuff repair: prospective functional outcome and repair integrity at minimum 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg* 16: 579-585
42. Connizzo BK, Sarver JJ, Birk DE et al. (2013) Effect of age and proteoglycan deficiency on collagen fiber re-alignment and mechanical properties in mouse supraspinatus tendon. *J Biomech Eng* 135: 021019
43. Costa MA, Wu C, Pham BV et al. (2006) Tissue engineering of flexor tendons: optimization of tenocyte proliferation using growth factor supplementation. *Tissue Eng* 12: 1937-1943
44. Cummins CA, Strickland S, Appleyard RC et al. (2003) Rotator cuff repair with bioabsorbable screws: An in vivo and ex vivo investigation. *Arthroscopy* 19: 239-248
45. Curtis AS, Burbank KM, Tierney JJ et al. (2006) The insertional footprint of the rotator cuff: an anatomic study. *Arthroscopy* 22: 609 e601
46. de Mos M, van der Windt AE, Jahr H et al. (2008) Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med* 36: 1171-1178
47. DeFranco MJ, Bershadsky B, Ciccone J et al. (2007) Functional outcome of arthroscopic rotator cuff repairs: a correlation of anatomic and clinical results. *J Shoulder Elbow Surg* 16: 759-765
48. DeHaan AM, Axelrad TW, Kaye E et al. (2012) Does double-row rotator cuff repair improve functional outcome of patients compared with single-row technique? A systematic review. *Am J Sports Med* 40: 1176-1185
49. Denard PJ, Jiwani AZ, Ladermann A et al. (2012) Long-term outcome of arthroscopic massive rotator cuff repair: the importance of double-row fixation. *Arthroscopy* 28: 909-915
50. Determe D, Rongieres M, Kany J et al. (1996) Anatomic study of the tendinous rotator cuff of the shoulder. *Surg Radiol Anat* 18: 195-200
51. Dines JS, Grande DA, Dines DM (2007) Tissue engineering and rotator cuff tendon healing. *J Shoulder Elbow Surg* 16: S204-207
52. Djahangiri A, Cozzolino A, Zanetti M et al. (2012) Outcome of single-tendon rotator cuff repair in patients aged older than 65 years. *J Shoulder Elbow Surg*:
53. Dugas JR, Campbell DA, Warren RF et al. (2002) Anatomy and dimensions of rotator cuff insertions. *J Shoulder Elbow Surg* 11: 498-503
54. Duquin TR, Buyea C, Bisson LJ (2010) Which method of rotator cuff repair leads to the highest rate of structural healing? A systematic review. *Am J Sports Med* 38: 835-841

55. Edom-Vovard F, Schuler B, Bonnin MA et al. (2002) Fgf4 positively regulates scleraxis and tenascin expression in chick limb tendons. *Dev Biol* 247: 351-366
56. Ehlers TW, Vogel KG (1998) Proteoglycan synthesis by fibroblasts from different regions of bovine tendon cultured in alginate beads. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 121: 355-363
57. Flatow EL (1996) Tendon-healing in goats. *J Bone Joint Surg Am* 78: 1785-1786
58. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR et al. (2009) Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 37: 2259-2272
59. Fu SC, Cheuk YC, Chan KM et al. (2008) Is cultured tendon fibroblast a good model to study tendon healing? *J Orthop Res* 26: 374-383
60. Fu SC, Wong YP, Chan BP et al. (2003) The roles of bone morphogenetic protein (BMP) 12 in stimulating the proliferation and matrix production of human patellar tendon fibroblasts. *Life Sci* 72: 2965-2974
61. Fucentese SF, von Roll AL, Pfirrmann CW et al. (2012) Evolution of nonoperatively treated symptomatic isolated full-thickness supraspinatus tears. *J Bone Joint Surg Am* 94: 801-808
62. Fuchs B, Weishaupt D, Zanetti M et al. (1999) Fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff: assessment by computed tomography versus magnetic resonance imaging. *J Shoulder Elbow Surg* 8: 599-605
63. Fukuda H, Hamada K, Yamanaka K (1990) Pathology and pathogenesis of bursal-side rotator cuff tears viewed from en bloc histologic sections. *Clin Orthop Relat Res*: 75-80
64. Funakoshi T, Iwasaki N, Kamishima T et al. (2010) In vivo visualization of vascular patterns of rotator cuff tears using contrast-enhanced ultrasound. *Am J Sports Med* 38: 2464-2471
65. Galatz LM, Ball CM, Teefey SA et al. (2004) The outcome and repair integrity of completely arthroscopically repaired large and massive rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 86-A: 219-224
66. Galatz LM, Sandell LJ, Rothermich SY et al. (2006) Characteristics of the rat supraspinatus tendon during tendon-to-bone healing after acute injury. *J Orthop Res* 24: 541-550
67. Galatz LM, Silva MJ, Rothermich SY et al. (2006) Nicotine delays tendon-to-bone healing in a rat shoulder model. *J Bone Joint Surg Am* 88: 2027-2034
68. Gartsman GM, Brinker MR, Khan M (1998) Early effectiveness of arthroscopic repair for full-thickness tears of the rotator cuff: an outcome analysis. *J Bone Joint Surg Am* 80: 33-40
69. Gazielly DF, Gleyze P, Montagnon C (1994) Functional and anatomical results after rotator cuff repair. *Clin Orthop Relat Res*: 43-53
70. Gerber C, Fuchs B, Hodler J (2000) The results of repair of massive tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am* 82: 505-515
71. Gerber C, Schneeberger AG, Beck M et al. (1994) Mechanical strength of repairs of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 76: 371-380
72. Gerber C, Schneeberger AG, Perren SM et al. (1999) Experimental rotator cuff repair. A preliminary study. *J Bone Joint Surg Am* 81: 1281-1290
73. Gerber C, Sebesta A (2000) Impingement of the deep surface of the subscapularis tendon and the reflection pulley on the anterosuperior glenoid rim: a preliminary report. *J Shoulder Elbow Surg* 9: 483-490

74. Gerhardt C, Hug K, Pauly S et al. (2012) Arthroscopic single-row modified mason-allen repair versus double-row suture bridge reconstruction for supraspinatus tendon tears: a matched-pair analysis. *Am J Sports Med* 40: 2777-2785
75. Gerhardt C, Pauly S, Scheibel M (2008) Single vs. Double Row Rotatorenmanschettenrekonstruktion. *Obere Extremität* 3: 143-148
76. Gigante A, Marinelli M, Chillemi C et al. (2004) Fibrous cartilage in the rotator cuff: A pathogenetic mechanism of tendon tear? *J Shoulder Elbow Surg* 13: 328-332
77. Gladstone JN, Bishop JY, Lo IK et al. (2007) Fatty infiltration and atrophy of the rotator cuff do not improve after rotator cuff repair and correlate with poor functional outcome. *Am J Sports Med* 35: 719-728
78. Goutallier D, Postel JM, Bernageau J et al. (1994) Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clin Orthop Relat Res*: 78-83
79. Goutallier D, Postel JM, Gleyze P et al. (2003) Influence of cuff muscle fatty degeneration on anatomic and functional outcomes after simple suture of full-thickness tears. *J Shoulder Elbow Surg* 12: 550-554
80. Grasso A, Milano G, Salvatore M et al. (2009) Single-row versus double-row arthroscopic rotator cuff repair: a prospective randomized clinical study. *Arthroscopy* 25: 4-12
81. Gumina S, Arceri V, Carbone S et al. (2013) The association between arterial hypertension and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes. *J Shoulder Elbow Surg* 22: 229-232
82. Gumina S, Carbone S, Campagna V et al. (2013) The impact of aging on rotator cuff tear size. *Musculoskelet Surg* 97 Suppl 1: 69-72
83. Gumina S, Di Giorgio G, Bertino A et al. (2006) Inflammatory infiltrate of the edges of a torn rotator cuff. *Int Orthop* 30: 371-374
84. Harryman DT, 2nd, Mack LA, Wang KY et al. (1991) Repairs of the rotator cuff. Correlation of functional results with integrity of the cuff. *J Bone Joint Surg Am* 73: 982-989
85. Hashimoto T, Nobuhara K, Hamada T (2003) Pathologic evidence of degeneration as a primary cause of rotator cuff tear. *Clin Orthop Relat Res*: 111-120
86. Hayashida K, Tanaka M, Koizumi K et al. (2012) Characteristic retear patterns assessed by magnetic resonance imaging after arthroscopic double-row rotator cuff repair. *Arthroscopy* 28: 458-464
87. Hee CK, Dines JS, Dines DM et al. (2011) Augmentation of a rotator cuff suture repair using rhPDGF-BB and a type I bovine collagen matrix in an ovine model. *Am J Sports Med* 39: 1630-1639
88. Hsu C, Chang J (2004) Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *J Hand Surg [Am]* 29: 551-563
89. Hug K, Gerhardt C, Haneveld H et al. (2014) Arthroscopic knotless-anchor rotator cuff repair: a clinical and radiological evaluation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*:
90. Jelinsky SA, Archambault J, Li L et al. (2010) Tendon-selective genes identified from rat and human musculoskeletal tissues. *J Orthop Res* 28: 289-297
91. Jo CH, Kim JE, Yoon KS et al. (2011) Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. *Am J Sports Med* 39: 2082-2090
92. Jost B, Pfirrmann CW, Gerber C et al. (2000) Clinical outcome after structural failure of rotator cuff repairs. *J Bone Joint Surg Am* 82: 304-314

93. Kamath G, Galatz LM, Keener JD et al. (2009) Tendon integrity and functional outcome after arthroscopic repair of high-grade partial-thickness supraspinatus tears. *J Bone Joint Surg Am* 91: 1055-1062
94. Kang HJ, Kang ES (1999) Ideal concentration of growth factors in rabbit's flexor tendon culture. *Yonsei Med J* 40: 26-29
95. Kardestuncer T, McCarthy MB, Karageorgiou V et al. (2006) RGD-tethered silk substrate stimulates the differentiation of human tendon cells. *Clin Orthop Relat Res* 448: 234-239
96. Keener JD, Steger-May K, Stobbs G et al. (2010) Asymptomatic rotator cuff tears: patient demographics and baseline shoulder function. *J Shoulder Elbow Surg* 19: 1191-1198
97. Keener JD, Wei AS, Kim HM et al. (2009) Proximal humeral migration in shoulders with symptomatic and asymptomatic rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 91: 1405-1413
98. Kevy SV, Jacobson MS (2004) Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corpor Technol* 36: 28-35
99. Kim DH, Elattrache NS, Tibone JE et al. (2006) Biomechanical comparison of a single-row versus double-row suture anchor technique for rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 34: 407-414
100. Kim KC, Rhee KJ, Shin HD (2008) Arthroscopic double-pulley suture-bridge technique for rotator cuff repair. *Arch Orthop Trauma Surg* 128: 1335-1338
101. Kim KC, Shin HD, Lee WY (2012) Repair integrity and functional outcomes after arthroscopic suture-bridge rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am* 94: e48
102. Klatte-Schulz F, Pauly S, Scheibel M et al. (2013) Characteristics and stimulation potential with BMP-2 and BMP-7 of tenocyte-like cells isolated from the rotator cuff of female donors. *PLoS One* 8: e67209
103. Klatte-Schulz F, Pauly S, Scheibel M et al. (2012) Influence of age on the cell biological characteristics and the stimulation potential of male human tenocyte-like cells. *Eur Cell Mater* 24: 74-89
104. Klepps S, Bishop J, Lin J et al. (2004) Prospective evaluation of the effect of rotator cuff integrity on the outcome of open rotator cuff repairs. *Am J Sports Med* 32: 1716-1722
105. Klinger HM, Steckel H, Spahn G et al. (2007) Biomechanical comparison of double-loaded suture anchors using arthroscopic Mason-Allen stitches versus traditional transosseous suture technique and modified Mason-Allen stitches for rotator cuff repair. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 22: 106-111
106. Koganti AK, Adamson GJ, Gregersen CS et al. (2006) Biomechanical comparison of traditional and locked suture configurations for arthroscopic repairs of the rotator cuff. *Am J Sports Med* 34: 1832-1838
107. Kovacevic D, Rodeo SA (2008) Biological augmentation of rotator cuff tendon repair. *Clin Orthop Relat Res* 466: 622-633
108. Kukkonen J, Joukainen A, Lehtinen J et al. (2014) Treatment of non-traumatic rotator cuff tears: A randomised controlled trial with one-year clinical results. *Bone Joint J* 96-B: 75-81
109. Kulwicky KJ, Kwon YW, Kummer FJ (2010) Suture anchor loading after rotator cuff repair: effects of an additional lateral row. *J Shoulder Elbow Surg* 19: 81-85

110. Lee S, Mahar A, Bynum K et al. (2005) Biomechanical comparison of bioabsorbable sutureless screw anchor versus suture anchor fixation for rotator cuff repair. *Arthroscopy* 21: 43-47
111. Lehman C, Cuomo F, Kummer FJ et al. (1995) The incidence of full thickness rotator cuff tears in a large cadaveric population. *Bull Hosp Jt Dis* 54: 30-31
112. Liem D, Dedy NJ, Hauschild G et al. (2013) In vivo blood flow after rotator cuff reconstruction in a sheep model: comparison of single versus double row. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*:
113. Loew M, Habermeyer P, Wiedemann E et al. (2000) [Recommendations for diagnosis and expert assessment of traumatic rotator cuff lesions]. *Unfallchirurg* 103: 417-426
114. Lohr JF, Uhthoff HK (2007) [Epidemiology and pathophysiology of rotator cuff tears]. *Orthopade* 36: 788-795
115. Lohr JF, Uhthoff HK (1990) The microvascular pattern of the supraspinatus tendon. *Clin Orthop Relat Res*: 35-38
116. Lorbach O, Bachelier F, Veas J et al. (2008) Cyclic loading of rotator cuff reconstructions: single-row repair with modified suture configurations versus double-row repair. *Am J Sports Med* 36: 1504-1510
117. Lou J, Tu Y, Burns M et al. (2001) BMP-12 gene transfer augmentation of lacerated tendon repair. *J Orthop Res* 19: 1199-1202
118. Ma CB, Comerford L, Wilson J et al. (2006) Biomechanical evaluation of arthroscopic rotator cuff repairs: double-row compared with single-row fixation. *J Bone Joint Surg Am* 88: 403-410
119. Ma CB, Kawamura S, Deng XH et al. (2007) Bone morphogenetic proteins-signaling plays a role in tendon-to-bone healing: a study of rhBMP-2 and noggin. *Am J Sports Med* 35: 597-604
120. Ma CB, MacGillivray JD, Clabeaux J et al. (2004) Biomechanical evaluation of arthroscopic rotator cuff stitches. *J Bone Joint Surg Am* 86-A: 1211-1216
121. Maffulli N, Moller HD, Evans CH (2002) Tendon healing: can it be optimised? *Br J Sports Med* 36: 315-316
122. Mahar A, Tamborlane J, Oka R et al. (2007) Single-row suture anchor repair of the rotator cuff is biomechanically equivalent to double-row repair in a bovine model. *Arthroscopy* 23: 1265-1270
123. Mall NA, Kim HM, Keener JD et al. (2010) Symptomatic progression of asymptomatic rotator cuff tears: a prospective study of clinical and sonographic variables. *J Bone Joint Surg Am* 92: 2623-2633
124. Mall NA, Lee AS, Chahal J et al. (2013) An evidenced-based examination of the epidemiology and outcomes of traumatic rotator cuff tears. *Arthroscopy* 29: 366-376
125. Mall NA, Lee AS, Chahal J et al. (2013) Transosseous-equivalent rotator cuff repair: a systematic review on the biomechanical importance of tying the medial row. *Arthroscopy* 29: 377-386
126. Maman E, Harris C, White L et al. (2009) Outcome of nonoperative treatment of symptomatic rotator cuff tears monitored by magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 91: 1898-1906
127. Manning CN, Kim HM, Sakiyama-Elbert S et al. (2011) Sustained delivery of transforming growth factor beta three enhances tendon-to-bone healing in a rat model. *J Orthop Res* 29: 1099-1105
128. Martinek V, Latterman C, Usas A et al. (2002) Enhancement of tendon-bone integration of anterior cruciate ligament grafts with bone morphogenetic protein-2

- gene transfer: a histological and biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am* 84-A: 1123-1131
129. Marui T, Niyibizi C, Georgescu HI et al. (1997) Effect of growth factors on matrix synthesis by ligament fibroblasts. *J Orthop Res* 15: 18-23
 130. Marx RE (2004) Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 489-496
 131. Mather RC, 3rd, Koenig L, Acevedo D et al. (2013) The societal and economic value of rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am* 95: 1993-2000
 132. Matthews TJ, Hand GC, Rees JL et al. (2006) Pathology of the torn rotator cuff tendon. Reduction in potential for repair as tear size increases. *J Bone Joint Surg Br* 88: 489-495
 133. Matthews TJ, Smith SR, Peach CA et al. (2007) In vivo measurement of tissue metabolism in tendons of the rotator cuff: implications for surgical management. *J Bone Joint Surg Br* 89: 633-638
 134. Mazzocca AD, McCarthy MB, Arciero C et al. (2007) Tendon and bone responses to a collagen-coated suture material. *J Shoulder Elbow Surg* 16: S222-230
 135. Mazzocca AD, Millett PJ, Guanche CA et al. (2005) Arthroscopic single-row versus double-row suture anchor rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 33: 1861-1868
 136. McCarron JA, Derwin KA, Bey MJ et al. (2013) Failure with continuity in rotator cuff repair "healing". *Am J Sports Med* 41: 134-141
 137. Meier SW, Meier JD (2006) The effect of double-row fixation on initial repair strength in rotator cuff repair: a biomechanical study. *Arthroscopy* 22: 1168-1173
 138. Meier SW, Meier JD (2006) Rotator cuff repair: the effect of double-row fixation on three-dimensional repair site. *J Shoulder Elbow Surg* 15: 691-696
 139. Meyer DC, Farshad M, Amacker NA et al. (2012) Quantitative analysis of muscle and tendon retraction in chronic rotator cuff tears. *Am J Sports Med* 40: 606-610
 140. Meyer DC, Hoppeler H, von Rechenberg B et al. (2004) A pathomechanical concept explains muscle loss and fatty muscular changes following surgical tendon release. *J Orthop Res* 22: 1004-1007
 141. Meyer DC, Pirkl C, Pfirrmann CW et al. (2005) Asymmetric atrophy of the supraspinatus muscle following tendon tear. *J Orthop Res* 23: 254-258
 142. Mihelic R, Pecina M, Jelic M et al. (2004) Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) promotes tendon graft integration in anterior cruciate ligament reconstruction in sheep. *Am J Sports Med* 32: 1619-1625
 143. Milano G, Grasso A, Zarelli D et al. (2008) Comparison between single-row and double-row rotator cuff repair: a biomechanical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 16: 75-80
 144. Milgrom C, Schaffler M, Gilbert S et al. (1995) Rotator-cuff changes in asymptomatic adults. The effect of age, hand dominance and gender. *J Bone Joint Surg Br* 77: 296-298
 145. Mochizuki T, Sugaya H, Uomizu M et al. (2008) Humeral insertion of the supraspinatus and infraspinatus. New anatomical findings regarding the footprint of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am* 90: 962-969
 146. Molloy T, Wang Y, Murrell G (2003) The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med* 33: 381-394
 147. Moosmayer S, Lund G, Seljom U et al. (2010) Comparison between surgery and physiotherapy in the treatment of small and medium-sized tears of the rotator cuff: A

- randomised controlled study of 103 patients with one-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 92: 83-91
148. Moosmayer S, Smith HJ, Tariq R et al. (2009) Prevalence and characteristics of asymptomatic tears of the rotator cuff: an ultrasonographic and clinical study. *J Bone Joint Surg Br* 91: 196-200
 149. Moseley HF, Goldie I (1963) The Arterial Pattern of the Rotator Cuff of the Shoulder. *J Bone Joint Surg Br* 45: 780-789
 150. Murray TF, Jr., Lajtai G, Mileski RM et al. (2002) Arthroscopic repair of medium to large full-thickness rotator cuff tears: outcome at 2- to 6-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg* 11: 19-24
 151. Neer CS, 2nd (1972) Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. *J Bone Joint Surg Am* 54: 41-50
 152. Neer CS, 2nd (1983) Impingement lesions. *Clin Orthop Relat Res*: 70-77
 153. Nelson CO, Sileo MJ, Grossman MG et al. (2008) Single-row modified mason-allen versus double-row arthroscopic rotator cuff repair: a biomechanical and surface area comparison. *Arthroscopy* 24: 941-948
 154. Nicklin S, Morris H, Yu Y et al. (2000) OP-1 augmentation of tendon-bone healing in an ovine ACL reconstruction. *Trans Orthop Res Soc.* 25: 155
 155. Ogata S, Uthoff HK (1990) Acromial enthesopathy and rotator cuff tear. A radiologic and histologic postmortem investigation of the coracoacromial arch. *Clin Orthop Relat Res*: 39-48
 156. Osti L, Papalia R, Del Buono A et al. (2010) Comparison of arthroscopic rotator cuff repair in healthy patients over and under 65 years of age. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18: 1700-1706
 157. Osti L, Soldati F, Buono AD et al. (2013) Arthroscopic repair of the subscapularis tendon: indications, limits and technical features. *Muscles Ligaments Tendons J* 3: 213-219
 158. Ozbaydar M, Elhassan B, Esenyel C et al. (2008) A comparison of single-versus double-row suture anchor techniques in a simulated repair of the rotator cuff: an experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 90: 1386-1391
 159. Park MC, Elattrache NS, Ahmad CS et al. (2006) "Transosseous-equivalent" rotator cuff repair technique. *Arthroscopy* 22: 1360 e1361-1365
 160. Park MC, ElAttrache NS, Tibone JE et al. (2007) Part I: Footprint contact characteristics for a transosseous-equivalent rotator cuff repair technique compared with a double-row repair technique. *J Shoulder Elbow Surg* 16: 461-468
 161. Park MC, Tibone JE, ElAttrache NS et al. (2007) Part II: Biomechanical assessment for a footprint-restoring transosseous-equivalent rotator cuff repair technique compared with a double-row repair technique. *J Shoulder Elbow Surg* 16: 469-476
 162. Pauly S, Fiebig D, Kieser B et al. (2011) Biomechanical comparison of four double-row speed-bridging rotator cuff repair techniques with or without medial or lateral row enhancement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19: 2090-2097
 163. Pauly S, Gerhardt C, Chen J et al. (2010) Single versus double-row repair of the rotator cuff: does double-row repair with improved anatomical and biomechanical characteristics lead to better clinical outcome? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18: 1718-1729
 164. Pauly S, Kieser B, Schill A et al. (2010) Biomechanical comparison of 4 double-row suture-bridging rotator cuff repair techniques using different medial-row configurations. *Arthroscopy* 26: 1281-1288

165. Pauly S, Klatte F, Strobel C et al. (2011) BMP-2 and BMP-7 affect human rotator cuff tendon cells in vitro. *J Shoulder Elbow Surg* 21: 464-473
166. Payne LZ, Altchek DW, Craig EV et al. (1997) Arthroscopic treatment of partial rotator cuff tears in young athletes. A preliminary report. *Am J Sports Med* 25: 299-305
167. Perser K, Godfrey D, Bisson L (2011) Meta-analysis of Clinical and Radiographic Outcomes After Arthroscopic Single-Row Versus Double-Row Rotator Cuff Repair. *Sports Health* 3: 268-274
168. Piasecki DP, Verma NN, Nho SJ et al. (2010) Outcomes after arthroscopic revision rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 38: 40-46
169. Prasathaporn N, Kuptniratsaikul S, Kongruekreatiyos K (2011) Single-row repair versus double-row repair of full-thickness rotator cuff tears. *Arthroscopy* 27: 978-985
170. Randelli P, Arrigoni P, Ragone V et al. (2011) Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg* 20: 518-528
171. Rathbun JB, Macnab I (1970) The microvascular pattern of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 52: 540-553
172. Redziniak DE, Hart J, Turman K et al. (2009) Arthroscopic rotator cuff repair using the Opus knotless suture anchor fixation system. *Am J Sports Med* 37: 1106-1110
173. Rees SG, Flannery CR, Little CB et al. (2000) Catabolism of aggrecan, decorin and biglycan in tendon. *Biochem J* 350 Pt 1: 181-188
174. Rhee YG, Cho NS, Parke CS (2012) Arthroscopic rotator cuff repair using modified Mason-Allen medial row stitch: knotless versus knot-tying suture bridge technique. *Am J Sports Med* 40: 2440-2447
175. Rhee YG, Cho NS, Yoo JH (2014) Clinical outcome and repair integrity after rotator cuff repair in patients older than 70 years versus patients younger than 70 years. *Arthroscopy* 30: 546-554
176. Rios CG, McCarthy MB, Arciero C et al. (2007) Biologics in Shoulder Surgery: The Role of Adult Mesenchymal Stem Cells in Tendon Repair. *Techniques in Orthopaedics* 22: 2-9
177. Robinson PM, Wilson J, Dalal S et al. (2013) Rotator cuff repair in patients over 70 years of age: early outcomes and risk factors associated with re-tear. *Bone Joint J* 95-B: 199-205
178. Rodeo SA (2007) Biologic augmentation of rotator cuff tendon repair. *J Shoulder Elbow Surg* 16: S191-197
179. Rodeo SA, Arnoczky SP, Torzilli PA et al. (1993) Tendon-healing in a bone tunnel. A biomechanical and histological study in the dog. *J Bone Joint Surg Am* 75: 1795-1803
180. Rodeo SA, Delos D, Williams RJ et al. (2012) The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: a prospective, randomized clinical study. *Am J Sports Med* 40: 1234-1241
181. Rodeo SA, Potter HG, Kawamura S et al. (2007) Biologic augmentation of rotator cuff tendon-healing with use of a mixture of osteoinductive growth factors. *J Bone Joint Surg Am* 89: 2485-2497
182. Rodeo SA, Suzuki K, Deng XH et al. (1999) Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to enhance tendon healing in a bone tunnel. *Am J Sports Med* 27: 476-488
183. Ruiz-Moneo P, Molano-Munoz J, Prieto E et al. (2013) Plasma rich in growth factors in arthroscopic rotator cuff repair: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Arthroscopy* 29: 2-9

184. Ruotolo C, Fow JE, Nottage WM (2004) The supraspinatus footprint: an anatomic study of the supraspinatus insertion. *Arthroscopy* 20: 246-249
185. Sadoghi P, Lohberger B, Aigner B et al. (2013) Effect of platelet-rich plasma on the biologic activity of the human rotator-cuff fibroblasts: A controlled in vitro study. *J Orthop Res* 31: 1249-1253
186. Saridakis P, Jones G (2010) Outcomes of single-row and double-row arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am* 92: 732-742
187. Scheibel M (2012) [Recurrent defects of the rotary cuff : Causes and therapeutic strategies]. *Oper Orthop Traumatol* 24: 458-467
188. Scheibel MT, Habermeyer P (2003) A modified Mason-Allen technique for rotator cuff repair using suture anchors. *Arthroscopy* 19: 330-333
189. Schofer MD, Quante M, Peterlein CD et al. (2009) [Operative and follow-up treatment of rotator cuff tears--the current situation]. *Z Orthop Unfall* 147: 321-326
190. Schulze-Tanzil G, Mobasher A, Clegg PD et al. (2004) Cultivation of human tenocytes in high-density culture. *Histochem Cell Biol* 122: 219-228
191. Schweitzer R, Chyung JH, Murtaugh LC et al. (2001) Analysis of the tendon cell fate using Scleraxis, a specific marker for tendons and ligaments. *Development* 128: 3855-3866
192. Seeherman HJ, Archambault JM, Rodeo SA et al. (2008) rhBMP-12 accelerates healing of rotator cuff repairs in a sheep model. *J Bone Joint Surg Am* 90: 2206-2219
193. Severud EL, Ruotolo C, Abbott DD et al. (2003) All-arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair: A long-term retrospective outcome comparison. *Arthroscopy* 19: 234-238
194. Sheibani-Rad S, Giveans MR, Arnoczky SP et al. (2013) Arthroscopic single-row versus double-row rotator cuff repair: a meta-analysis of the randomized clinical trials. *Arthroscopy* 29: 343-348
195. Shen PH, Lien SB, Shen HC et al. (2008) Long-term functional outcomes after repair of rotator cuff tears correlated with atrophy of the supraspinatus muscles on magnetic resonance images. *J Shoulder Elbow Surg* 17: 1S-7S
196. Sher JS, Uribe JW, Posada A et al. (1995) Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am* 77: 10-15
197. Sileo MJ, Ruotolo CR, Nelson CO et al. (2007) A biomechanical comparison of the modified Mason-Allen stitch and massive cuff stitch in vitro. *Arthroscopy* 23: 235-240, 240 e231-232
198. Slabaugh MA, Nho SJ, Grumet RC et al. (2010) Does the literature confirm superior clinical results in radiographically healed rotator cuffs after rotator cuff repair? *Arthroscopy* 26: 393-403
199. Slater M, Patava J, Kingham K et al. (1995) Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res* 13: 655-663
200. Smith CD, Alexander S, Hill AM et al. (2006) A biomechanical comparison of single and double-row fixation in arthroscopic rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am* 88: 2425-2431
201. Sorensen AK, Bak K, Krarup AL et al. (2007) Acute rotator cuff tear: do we miss the early diagnosis? A prospective study showing a high incidence of rotator cuff tears after shoulder trauma. *J Shoulder Elbow Surg* 16: 174-180
202. St Pierre P, Olson EJ, Elliott JJ et al. (1995) Tendon-healing to cortical bone compared with healing to a cancellous trough. A biomechanical and histological evaluation in goats. *J Bone Joint Surg Am* 77: 1858-1866

203. Takahasih S, Nakajima M, Kobayashi M et al. (2002) Effect of recombinant basic fibroblast growth factor (bFGF) on fibroblast-like cells from human rotator cuff tendon. *Tohoku J Exp Med* 198: 207-214
204. Tashjian RZ (2012) Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears. *Clin Sports Med* 31: 589-604
205. Tashjian RZ, Farnham JM, Albright FS et al. (2009) Evidence for an inherited predisposition contributing to the risk for rotator cuff disease. *J Bone Joint Surg Am* 91: 1136-1142
206. Tashjian RZ, Hollins AM, Kim HM et al. (2010) Factors affecting healing rates after arthroscopic double-row rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 38: 2435-2442
207. Tempelhof S, Rupp S, Seil R (1999) Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders. *J Shoulder Elbow Surg* 8: 296-299
208. Thomopoulos S, Harwood FL, Silva MJ et al. (2005) Effect of several growth factors on canine flexor tendon fibroblast proliferation and collagen synthesis in vitro. *J Hand Surg [Am]* 30: 441-447
209. Thomopoulos S, Hattersley G, Rosen V et al. (2002) The localized expression of extracellular matrix components in healing tendon insertion sites: an in situ hybridization study. *J Orthop Res* 20: 454-463
210. Thomopoulos S, Zaegel M, Das R et al. (2007) PDGF-BB released in tendon repair using a novel delivery system promotes cell proliferation and collagen remodeling. *J Orthop Res* 25: 1358-1368
211. Trantalis JN, Boorman RS, Pletsch K et al. (2008) Medial rotator cuff failure after arthroscopic double-row rotator cuff repair. *Arthroscopy* 24: 727-731
212. Tsai AD, Yeh LC, Lee JC (2003) Effects of osteogenic protein-1 (OP-1, BMP-7) on gene expression in cultured medial collateral ligament cells. *J Cell Biochem* 90: 777-791
213. Vaishnav S, Millett PJ (2010) Arthroscopic rotator cuff repair: scientific rationale, surgical technique, and early clinical and functional results of a knotless self-reinforcing double-row rotator cuff repair system. *J Shoulder Elbow Surg* 19: 83-90
214. Verma NN, Bhatia S, Baker CL, 3rd et al. (2010) Outcomes of arthroscopic rotator cuff repair in patients aged 70 years or older. *Arthroscopy* 26: 1273-1280
215. Voigt C, Bosse C, Vosshenrich R et al. (2010) Arthroscopic supraspinatus tendon repair with suture-bridging technique: functional outcome and magnetic resonance imaging. *Am J Sports Med* 38: 983-991
216. Waltrip RL, Zheng N, Dugas JR et al. (2003) Rotator cuff repair. A biomechanical comparison of three techniques. *Am J Sports Med* 31: 493-497
217. Wang VM, Wang FC, McNickle AG et al. (2010) Medial versus lateral supraspinatus tendon properties: implications for double-row rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 38: 2456-2463
218. Weber SC, Kauffman JI, Parise C et al. (2013) Platelet-rich fibrin matrix in the management of arthroscopic repair of the rotator cuff: a prospective, randomized, double-blinded study. *Am J Sports Med* 41: 263-270
219. Wilson F, Hinov V, Adams G (2002) Arthroscopic repair of full-thickness tears of the rotator cuff: 2- to 14-year follow-up. *Arthroscopy* 18: 136-144
220. Wolf EM, Pennington WT, Agrawal V (2004) Arthroscopic rotator cuff repair: 4- to 10-year results. *Arthroscopy* 20: 5-12

221. Wong YP, Fu SC, Cheuk YC et al. (2005) Bone morphogenetic protein 13 stimulates cell proliferation and production of collagen in human patellar tendon fibroblasts. *Acta Orthop* 76: 421-427
222. Wurgler-Hauri CC, Dourte LM, Baradet TC et al. (2007) Temporal expression of 8 growth factors in tendon-to-bone healing in a rat supraspinatus model. *J Shoulder Elbow Surg* 16: S198-203
223. Xu C, Zhao J, Li D (2013) Meta-analysis comparing single-row and double-row repair techniques in the arthroscopic treatment of rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*:
224. Yamada M, Akeda K, Asanuma K et al. (2008) Effect of osteogenic protein-1 on the matrix metabolism of bovine tendon cells. *J Orthop Res* 26: 42-48
225. Yamaguchi K, Ditsios K, Middleton WD et al. (2006) The demographic and morphological features of rotator cuff disease. A comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am* 88: 1699-1704
226. Yamaguchi K, Tetro AM, Blam O et al. (2001) Natural history of asymptomatic rotator cuff tears: a longitudinal analysis of asymptomatic tears detected sonographically. *J Shoulder Elbow Surg* 10: 199-203
227. Yamakado K, Katsuo S, Mizuno K et al. (2010) Medial-row failure after arthroscopic double-row rotator cuff repair. *Arthroscopy* 26: 430-435
228. Yamamoto A, Takagishi K, Osawa T et al. (2010) Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elbow Surg* 19: 116-120
229. Yamanaka K, Matsumoto T (1994) The joint side tear of the rotator cuff. A followup study by arthrography. *Clin Orthop Relat Res*: 68-73
230. Yang S, Park HS, Flores S et al. (2009) Biomechanical analysis of bursal-sided partial thickness rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg* 18: 379-385
231. Yeh LC, Tsai AD, Lee JC (2008) Bone morphogenetic protein-7 regulates differentially the mRNA expression of bone morphogenetic proteins and their receptors in rat achilles and patellar tendon cell cultures. *J Cell Biochem* 104: 2107-2122
232. Yoon JH, Halper J (2005) Tendon proteoglycans: biochemistry and function. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 5: 22-34
233. Yuan J, Murrell GA, Wei AQ et al. (2002) Apoptosis in rotator cuff tendonopathy. *J Orthop Res* 20: 1372-1379
234. Zhang Q, Ge H, Zhou J et al. (2013) Single-row or double-row fixation technique for full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. *PLoS One* 8: e68515
235. Zheng C, Zhu Q, Liu X et al. (2013) Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*:
236. Zingg PO, Jost B, Sukthankar A et al. (2007) Clinical and structural outcomes of nonoperative management of massive rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 89: 1928-1934

Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert P. Haas, Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie, in welchem ich klinische und experimentelle Studien durchführen durfte. Ich bedanke mich insbesondere für die wissenschaftliche Unterstützung und gewährten Freiräume wie die Ermöglichung einer Forschungsrotation, welche erheblich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Perka, Stellvertretender Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie, für die Möglichkeit der klinischen und wissenschaftlichen Entwicklung sowie seine Unterstützung in der Durchführung der Habilitation.

Mein besonderer Dank gilt meinem wissenschaftlichen und schulterchirurgischen Lehrer, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Markus Scheibel für seine langjährige Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit in kritischer Planung, Durchführung und Auswertung durchgeführter Arbeiten. Er stand mit disziplinierter Arbeit als zielorientierter Leiter der Arbeitsgruppe mit Rat und Tat zur Seite.

Ferner bedanke ich mich sehr herzlich bei PD Dr. med. Stefan Greiner und Dr. med. Christian Gerhardt für die intensive klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt außerdem Frau Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Britt Wildemann, Dr. rer. medic. Franka Klatter-Schulz und Dr. rer. medic. Catrin Strobel für die tatkräftige Unterstützung und die intensive interdisziplinäre Kooperation, welche maßgeblich für Konzeption und Umsetzung diverser experimenteller biologischer Untersuchungen waren.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Dipl.-Ing. Georg Duda danke ich für die Möglichkeit des Zugangs zu sämtlichen Facetten grundlagenwissenschaftlicher Arbeit im von ihm geleiteten Julius-Wolff-Institut. Für Anregungen und Unterstützung bei verschiedenen Fragestellungen im Rahmen biomechanischer Untersuchungen danke ich darüber hinaus Dipl.-Ing. Jan-Erik Hoffmann und Dipl.-Ing. Alexander Schill.

Ferner gilt mein Dank und meine Anerkennung allen ehemaligen und noch tätigen Doktoranden, Frau Dr. med. Franziska Luttosch, Herrn Dr. med. Moritz Morawski, Bettina Kieser, David Fiebig und Katharina Stahnke für die Zeit und die Leidenschaft, die sie in die Durchführung diverser Studien investiert haben.

Der allergrößte Dank gilt meiner Frau Dr. med. Franziska Pauly und meiner Familie für die geduldige Unterstützung und Verständnis für meine Arbeit.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

20.01.2015

Dr. med. Stephan Pauly