

Aus der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Biologische und demographische Einflussfaktoren auf das
Regenerationspotential nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Sarah Stahnke
aus Oldenburg

Datum der Promotion: 18.12.2020

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
1.1 Abstract.....	1
1.1.1 Deutsch	1
1.1.2 Englisch.	3
1.2 Einleitung.....	5
1.2.1 Einführung	5
1.2.2 Zielsetzung	6
1.3 Material und Methoden.....	7
1.3.1 Patientenkollektiv	7
1.3.2 Operative Versorgung.....	7
1.3.3 Postoperative Rehabilitation	9
1.3.4 Nachuntersuchung	9
1.3.5 Statistik	11
1.4 Ergebnisse	12
1.5 Diskussion	13
1.5.1 Schlussfolgerung	14
1.6 Literaturverzeichnis	16
2. Eidesstattliche Versicherung	20
3. Anteilserklärung	21
4. Verwendete Publikationen	23
4.1 Do patient age and sex influence tendon cell biology and clinical/radiographic outcomes after rotator cuff repair?	23
4.2 Serial MRI evaluation following arthroscopic rotator cuff repair in double-row technique	33
4.3 The effect of autologous platelet rich plasma on tenocytes of the human rotator cuff ..	42
5. Lebenslauf	53
6. Publikationsliste	59
7. Danksagung	60

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract

1.1.1 Deutsch

Einleitung:

Die operative Therapie von Rotatorenmanschettenrupturen wird heutzutage standardmäßig mittels arthroskopischer Nahttechniken (Einzel- / Doppelreihe) durchgeführt. Trotz sukzessiver Verbesserung der Techniken und biomechanisch stabiler Rekonstruktion werden nach wie vor Re-Defektraten von 5-50% beschrieben. Sowohl biologische/demographische Einflussfaktoren als auch der Zeitpunkt des Auftretens von Re-Defekten bleiben bis heute insuffizient geklärt.

Ziel der Publikationen waren die Evaluation des Einflusses von biologischen und demographischen Faktoren (Publikation 1) auf das Regenerationspotential nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion, die Erfassung des Zeitpunktes von Re-Defekten mittels serieller kernspintomographischer Untersuchung (Publikation 2) sowie die Untersuchung des Effektes von Platelet Rich Plasma (PRP) auf autologe Sehnenzellen (Publikation 3).

Methodik:

In die verwendeten Studien wurden Patienten eingeschlossen, die eine arthroskopische Supraspinatussehnenrekonstruktion erhielten. Intraoperativ entnommene Sehnenbiopsien wurden auf Sehnenzellproliferation und Kollagen-I-Produktion untersucht und mit demographischen Daten der Patienten (Alter / Geschlecht) sowie dem klinischen und radiologischen Outcome zwei Jahre postoperativ korreliert (Publikation 1). In seriellen Magnetresonanztomographischen (MRT) Untersuchungen wurde die postoperative Sehnen- und Muskelbeschaffenheit engmaschig kontrolliert und der Zeitpunkt von Re-Defekten sowie das Auftreten von Knochenödemen oder Osteolysen dokumentiert (Publikation 2). Weiterhin wurde autologes PRP von Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechtes auf Sehnenbiopsien in vitro gegeben und die Tenozytenproliferation, die Kollagen-I-Synthese sowie die Kollagen-I und -III-Expression gemessen (Publikation 3).

Ergebnisse:

Mit zunehmendem Alter zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der biologischen Zellparameter. Das klinische und radiologische Outcome korrelierte jedoch weder mit den demographischen Daten, noch mit den biologischen Parametern (Publikation 1). Re-Defekte der Supraspinatussehne, die überwiegend im Bereich des Muskel-/Sehnenübergangs auftraten,

wurden in 5/6 Patienten zwischen 12 und 24 Monaten postoperativ festgestellt. Knochenödeme waren 6 Monate postoperativ nicht mehr nachweisbar, während das Auftreten von Osteolysen ab 3 Monate nach der Operation mit Zunahme im Verlauf zu vermerken war (Publikation 2).

PRP zeigte einen signifikanten positiven Effekt auf die Tenozytenproliferation sowie die absolut gemessene Kollagen-I-Synthese, während die relativ gemessene Kollagen-I-Synthese reduziert war (Publikation 3).

Zusammenfassung:

Es konnte gezeigt werden, dass zunehmendes Patientenalter einen negativen Effekt auf die biologischen Ausgangsparameter von Sehnenzellen der Rotatorenmanschette, jedoch keinen Einfluss auf deren Einheilungspotential nach Rekonstruktion hat. Entgegen bisheriger Annahmen traten im untersuchten Kollektiv Re-Defekte überwiegend im Zeitraum zwischen 1 und 2 Jahren postoperativ auf. Die Augmentation von Sehnenzellen mit PRP steigert in vitro die Zellproliferation und die absolute Kollagen-I-Synthese und hat dadurch möglicherweise einen Einfluss auf die Sehnenheilung.

1.1.2 Englisch

Introduction:

A possible influence of demographic and biological factors on tendon healing after rotator cuff reconstruction has been discussed in several studies. Furthermore, recurrent rotator cuff defects are described to occur in the early postoperative period.

Therefore, aim of the studies was to evaluate the influence of demographic and biological factors on the regeneration of rotator cuff tears (publication 1), as well as the musculotendinous and bone structure (publication 2) after arthroscopic reconstruction. The assessment of a possible effect of autologous platelet rich plasma on rotator cuff tendon cells was the aim of publication 3.

Materials and methods:

Patients who underwent arthroscopic reconstruction of the supraspinatus tendon were included in all three studies. Tendon biopsies were obtained and assessed for cell growth and collagen-I-production. Furthermore, 24 months after surgery clinical scores were evaluated and magnetic resonance imaging was performed to determine the rotator cuff integrity (publication 1). Serial magnetic resonance imaging (7 days, 3, 6, 12, 26, 52 and 108 weeks postoperative) was performed to assess tendon integrity and retraction, muscular atrophy, fatty infiltration, bone marrow edema and osteolysis at all time points (publication 2). Moreover, autologous platelet rich plasma was added to biopsie tissue samples of supraspinatus tendon and its' in vitro effect on cell proliferation, collagen I synthesis, and expression of collagen I and III was analyzed (publication 3).

Results:

Whereas age influenced the biological tendon cell parameters, sex showed no differences. However, neither the biological cell parameters nor age or sex correlated with the clinical and radiological outcome 24 months after surgery (publication 1). Recurrent defects of the supraspinatus tendon were observed in 5/6 patients between 12 and 24 months postoperatively. Predominant medial cuff failures were observed in 4/6 patients as a mode of failure. 6 months after surgery bone marrow edema disappeared completely. Osteolysis appeared 3 months postoperatively and increased to final follow up (publication 2). Platelet rich plasma showed a positive effect on tendon cell proliferation and absolute collagen I synthesis (publication 3).

Conclusion:

Neither age nor sex showed an effect on tendon healing and the clinical outcome after rotator cuff reconstruction (publication 1). In contrast to recently published studies the time of failure was predominant medial cuff failures between 12 and 24 months after surgery (publication 2). The in

vitro augmentation with platelet rich plasma increased tendon cell proliferation. Therefore, an in vivo augmentation could influence tendon healing as well (publication 3).

1.2 Einleitung

1.2.1 Einführung

Die arthroskopische Rekonstruktion ist heutzutage der Goldstandard zur operativen Versorgung von Rotatorenmanschattenrupturen. Durch die sukzessive Verbesserung und Anpassung der Operationstechniken kann eine biomechanisch stabile Versorgung gewährleistet werden, wobei die höchste Stabilität durch die sogenannten Doppelreihentechniken mit einer medialen und einer lateralen Fadenankerreihe zur vollständigen Abdeckung des anatomischen Footprints erreicht wird (1-6). Trotzdem werden in der Literatur weiterhin Re-Defekte nach Rotatorenmanschettenrekonstruktionen als Hauptkomplikation beschrieben (7). Daraufhin stellt sich die Frage, ob möglicherweise demographische (Alter / Geschlecht) sowie biologische Faktoren das postoperative Regenerationspotential und die Genese von Re-Defekten beeinflussen. In der aktuellen Literatur wird neben der muskulären Verfettung und Atrophie sowie der Sehnenlänge und -retraktion zunehmendes Alter als prognostischer Faktor für eine höhere Rate an Re-Defekten beschrieben (8-13). Ein möglicher Einfluss des Geschlechtes auf die Sehnenheilung wird in der Literatur hingegen kontrovers diskutiert (8, 14, 15). Bisher wurden jedoch keine prospektiven Studien, die einen in vitro-Ansatz zur Beurteilung der intrinsischen prognostischen Faktoren beinhalten, durchgeführt. Wenn man davon ausgeht, dass einige Patienten mit schlechten biologischen prognostischen Faktoren operiert werden, stellt sich daraufhin die Frage, welche therapeutischen Möglichkeiten zur Verbesserung des Outcomes bestehen. Die Verwendung von Wachstumsfaktoren scheint die biologische Regeneration positiv zu beeinflussen. Als mögliche Option zur Augmentation von Sehnenzellen wird in der Literatur Platelet Rich Plasma (PRP) als eine verhältnismäßig kostengünstige, leicht herzustellende, autologe supraphysiologische Konzentration von Wachstumsfaktoren diskutiert (16, 17). Bisherige in-vivo Studien beschrieben jedoch keinen relevanten oder einen nur sehr limitierten klinischen Effekt durch die Augmentation von PRP nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion, wobei sowohl die Herstellung, als auch die Applikationsform zwischen den Studienprotokollen differierte (18, 19). Trotzdem konnte in in-vitro Studien mit allogenen PRP eine gesteigerte Zellproliferation sowie Produktion der Sehnenzellmatrix festgestellt werden (20-22). Bisher existieren jedoch keine in-vitro Studien mit autologem PRP, die mit der klinischen Anwendung vergleichbar wären.

Das bestmöglich verfügbare Diagnostikum zur Beurteilung von Knochen-, Muskel- und Sehnenstrukturen an der Schulter ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Es ermöglicht die Einschätzung der Sehnenheilung, der muskulären Verfettung und Atrophie sowie der

Knochenstruktur (z.B. Ödeme). Aktuellen Studien zufolge sei die Re-Defektrate nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion in der frühen postoperativen Phase am höchsten (23-25). Sowohl die muskuläre Verfettung, als auch die Atrophie scheinen einen negativen Einfluss auf das Regenerationspotential der Rotatorenmanschette zu haben (9, 10). Relevante Faktoren zum Erlangen eines besseren Verständnisses der Genese von RM Re-Defekten bestehen im Zeitpunkt des Auftretens und in der Beurteilung der Entwicklung der Sehnen-, Muskel- und Knochenstruktur.

1.2.2 Zielsetzung:

Die Ziele der ersten Studie waren die Evaluation möglicher alters- und / oder geschlechtsspezifischer Unterschiede hinsichtlich des Regenerationspotentials der zum Operationszeitpunkt entnommenen Supraspinatussehnenbiopsien und dessen möglicher Effekt auf das klinische und radiologische Ergebnis von Patienten nach arthroskopischer Rekonstruktion.

Die Evaluation der muskulotendinösen Einheit (Sehnenintegrität, muskuläre Verfettung und Atrophie) sowie der Knochenstruktur (Knochenödem, Osteolysen) mittels sieben serieller magnetresonanztomographischer Untersuchungen nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion war das Ziel der zweiten Studie.

Ziel der dritten Studie war die Quantifizierung von Wachstumsfaktoren in autologem PRP und die Untersuchung dessen in-vitro Effektes auf die Sehnenzellproliferation und Kollagen-I-Synthese.

1.3 Material und Methoden

1.3.1 Patientenkollektiv

In die erste Studie wurden Patienten eingeschlossen, die eine Supraspinatussehnenkomplett ruptur hatten und eine operative Versorgung mittels arthroskopischer Rekonstruktion in Einzel- oder Doppelreihentechnik in der Charité Universitätsmedizin Berlin mit oder ohne Tenodese/Tenotomie der langen Bizepssehne, subakromialer Dekompression oder Resektion des Akromioclaviculargelenkes erhielten. Voraussetzungen waren außerdem eine Ausdehnung der Ruptur entsprechend Bateman II-III und einen Grad der Sehnenretraktion I-II nach Patte (26, 27). Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, eine präoperativ vorhandene Schultersteife sowie Arthritis oder Arthrose der betroffenen Schulter. Insgesamt konnten 40 Patienten eingeschlossen werden. Davon waren 17 Frauen und 23 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 60,3 Jahren (42-75 Jahre).

In die zweite Studie wurden Patienten mit einer Supraspinatussehnenkomplett ruptur, die eine arthroskopische Rekonstruktion in modifizierter Suture-Bridge Technik in der Charité Universitätsmedizin Berlin erhielten, eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren eine Rupturausdehnung von Grad II-III nach Bateman und Sehnenretraktion Grad I-II nach Patte (26, 27). Patienten mit einer Schultersteife, Omarthrose oder Arthritis der betroffenen Schulter sowie minderjährige Patienten oder Patienten mit einer Claustrophobie wurden ausgeschlossen. Insgesamt 13 Patienten (6 Frauen, 7 Männer) entsprachen den Einschlusskriterien der zweiten Studie, die nach operativer Versorgung mittels modifizierter SutureBridge-Technik innerhalb der ersten sieben Tage und nach drei, sechs, 12, 26, 54 und 108 Wochen postoperativ Magnetresonanztomographien erhielten.

In Studie drei wurden ebenfalls Patienten mit einer Supraspinatussehnenkomplett ruptur eingeschlossen, die eine arthroskopische Einzel- / oder Doppelreihenrekonstruktion in der Charité Universitätsmedizin Berlin erhielten. Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, eine fettige Sehneninfiltration Goutallier > III°, präoperative Schultersteife, Arthritis oder Omarthrose (28). Es wurden insgesamt 24 Patienten (12 Frauen und 12 Männer) eingeschlossen und hinsichtlich des Alters (< / > 65 Jahre) und des Geschlechtes (männlich / weiblich) in vier Gruppen unterteilt.

1.3.2 Operative Versorgung

Die operative Versorgung aller in die Studien eingeschlossenen Patienten erfolgte nach einem standardisierten Vorgehen der Charité Universitätsmedizin Berlin. Für die arthroskopische

Versorgung der Supraspinatussehnenrupturen erfolgte zunächst die schonende Lagerung in der sogenannten Beach-Chair-Position. Alle Patienten wurden in Intubationsnarkose und mit einer prophylaktischen perioperativen intravenösen Antibiose operiert. Zu Beginn wurde über ein posteriores Standardportal eine diagnostische Arthroskopie zur Evaluation von möglichen Begleitpathologien sowie zur Beurteilung und Klassifizierung der Sehnenruptur nach Bateman und Patte durchgeführt. Mögliche Begleitpathologien, die den Einschlusskriterien der Studien entsprachen, konnten im Anschluss adressiert werden (z.B. Akromioplastik, Tenodese oder Tenotomie). Als nächster Schritt wurden die Sehnenstümpfe sowie der Footprint mittels „Shaver“ und „Acrominizer“ angefrischt. In der ersten und dritten Studie wurden nun 3-5mm medial vom proximalen Ende der Ruptur entfernt Sehnenbiopsien entnommen. Anschließend erfolgte die Rekonstruktion der Supraspinatussehne mittels Doppelreihentechniken in modifizierter SutureBridge-Technik oder in knotenfreier SpeedBridge-Technik (5, 29).

Modifizierte SutureBridge-Technik

Zunächst wurde eine mediale Fadenankerreihe (Corkscrew, Arthrex, Naples, Florida, USA) im Bereich des medialen Footprints platziert, welche mit jeweils zwei FiberWire-Fadenpaaren (Arthrex, Naples, Florida, USA) armiert sind. Im Anschluss wurden jeweils beide Schenkel eines Fadenpaares einzeln in Matratzennahtkonfiguration durch die Sehne durchstoßen und bursaseitig verknotet. Die geknoteten Fäden wurden zum Teil überkreuz und zum Teil gerade nach lateral vorgelegt. Abschließend erfolgte die Fixation der jeweiligen Fadenenden über eine laterale zweite Ankerreihe (PushLock, Fa. Arthrex) am lateralen Footprint.

Knotenfreie SpeedBridge-Technik

Im Vergleich zur SutureBridge-Technik besteht bei dieser Technik die mediale Ankerreihe aus knotenlosen SwiveLock-Ankern (Arthrex, Naples, Florida, USA), die mit einem breiten FiberTape (Arthrex, Naples, Florida, USA) besetzt sind. Mittels Scorpion Suture Passer (Arthrex, Naples, Florida, USA) wurden diese dann ebenfalls nacheinander durch die Sehne durchstoßen. Ohne medial verknotet zu werden, wurden die FiberTapes anschließend mit Hilfe einer lateralen Ankerreihe bestehend aus Swivelock-Ankern (Arthrex, Naples, Florida, USA) im Bereich des lateralen Footprints fixiert.

1.3.3 Postoperative Rehabilitation

Die Patienten aller drei Studien erhielten das gleiche postoperative Nachbehandlungsschema. Dieses beinhaltete die Ruhigstellung in einer Schulterorthese (UltraSling II, Donjoy, CA, USA), die für sechs Wochen postoperativ durchgeführt werden sollte.

Für die physiotherapeutische Beübung wurde zunächst die passive Flexion sowie Abduktion auf 60 Grad für die ersten drei Wochen postoperativ limitiert. Ab der vierten bis zum Abschluss der sechsten postoperativen Woche wurde der erlaubte passive Bewegungsumfang auf 90 Grad gesteigert. Weiterhin durfte die Außenrotation bis 30 Grad und die Innenrotation bis 60 Grad beübt werden. Nach Abschluss der sechs Wochen wurde die aktive Beweglichkeit sukzessive gesteigert und ab der 13. Woche mit der Aufbelastung begonnen.

1.3.4 Nachuntersuchung

Sehnenzellkultivierung (Publikation 1)

Die Entnahme der intraoperativ gewonnenen Biopsien aus der Supraspinatussehne wurde 3-5mm medial des proximalen Endes der Läsion entfernt durchgeführt. Die Sehnenzellen wurden anschließend in einem Nährmedium (DMEM/Ham's F12 mit 10% fetalem Kälberserum und 1% Penicillin/Streptomycin) bei 37°C kultiviert. Das Medium wurde alle zwei bis drei Tage gewechselt. Weiterhin wurden die Sehnenzellen mit $2,5 \times 10^3$ vitalen Zellen pro Wellschale gesät. Anschließend wurde eine Alamar Blue Assay (Biolog) an Tag 0, 3, 6 und 13 zur Messung der metabolischen Zellaktivität durchgeführt. Die Zellkultur von Tag 13 wurde für die Messung der Kollagen-I-Produktion mittels C1CP EIA kit (TecoMedical) verwendet. Weiterhin konnte die Kollagen-1-Synthese durch Verwendung eines Coomassie Plus Assay (Thermo Fisher Scientific) ermittelt werden.

Klinische Evaluation (Publikation 1)

Das klinische Outcome der Patienten in der ersten Publikation wurde 24 Monate postoperativ anhand von validierten subjektiven und objektiven Schulter-Scores nachuntersucht. Hierfür wurden der Constant Score (CS), der Subjective Shoulder Value (SSV), der American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Score sowie der Western Ontario Rotator Cuff (WORC) Index Scores verwendet (30-34).

Radiologische Evaluation (Publikation 1 und 2)

Sowohl in der ersten, als auch in der zweiten Publikation wurden kernspintomographisch Untersuchungen der betroffenen Schultern präoperativ und als radiologisches Follow Up postoperativ durchgeführt. Hierfür wurde ein 1.5-Tesla-System (Signa Twin Speed, General Electric, Milwaukee, WI, USA) verwendet. Um reproduzierbare sowie vergleichbare Magnetresonanztomographien zu erhalten, wurden standardisierte Sequenzen durchgeführt. Während in Publikation 1 lediglich eine kernspintomographische Untersuchung 24 Monate postoperativ erfolgte, wurde in Publikation 2 seriell an definierten Zeitpunkten (direkt postoperativ, 3, 6, 12, 24, 54 und 108 Wochen postoperativ) wiederholt Untersuchungen durchgeführt.

Anschließend wurde mittels der parakoronaren Sequenzen (T2-Wichtung) die Sehnenintegrität und Re-Defekte beurteilt (Publikation 1 und 2) (35). Die Ermittlung der fettigen Infiltration erfolgte in den parasagittalen Sequenzen (T1-Wichtung) anhand einer Signalintensitätsanalyse nach Haneveld et al. (Publikation 2) (36). Hierfür wurden fünf identische Ellipsen in den Musculus supraspinatus sowie in der Musculus teres minor gelegt und die Dichtewerte bestimmt. Dies erfolgt in dem MR-Schnittbild, in dem sich die Skapula in sogenannter Y-Form darstellt. Anschließend erfolgt die Berechnung der signal-to-signal-ratio (SSR). Weiterhin wurde die muskuläre Atrophie nach Thomazeau ebenfalls in der parasagittalen Sequenz bestimmt (37). In allen Schichten (T2-Wichtung) wurden Osteolysen sowie Knochenmarködeme beurteilt.

Zellkultivierung und -quantifizierung (Publikation 3)

Die Sehnenbiopsieentnahme und anschließende Kultivierung erfolgte in Publikation 3 identisch wie bereits zuvor für Publikation 1 beschrieben. Etwa 2,5 Jahre postoperativ erfolgte bei allen eingeschlossenen 24 Patienten die Blutentnahme für die Herstellung des PRPs mittels eines 15ml Doppelspritzensystems. Anschließend erfolgte die Zentrifugation anhand der Anleitung zur Herstellung von Arthrex ACP (Fa. Arthrex, Naples, FL). Für die Zellkultivierung wurden dann 1×10^4 vitale Sehnenzellen auf jeweils drei 24-well Platten gesät und in einem standardisiertem Nährmedium kultiviert. Einen Tag später erfolgte die Durchführung eines Alamar Blue Assay (Bioszym) zur Bestimmung der Sehnenzellproliferation. Im Anschluss wurden die Sehnenzellen entweder in einem Nährmedium mit 2%igem fetalem Kälberserum (negative Kontrolle), in 10%igem fetalem Kälberserum (positive Kontrolle) oder in einem 2%igem fetalem Kälberserum kombiniert mit allogenen 10%igem PRP (ACP, Fa. Arthrex) kultiviert. Nach der Inkubation der

Zellen für 5 Tage bei 37°C wurden die Zellproliferation, die Kollagen-I-Synthese sowie die RNA für die Bestimmung der Genexpression analysiert. Weiterhin wurde mittels eines ELISA Wachstumsfaktoren (PDGF-AB, IGF-I, TGF-β1, BMP-7 and BMP-12) im PRP quantifiziert.

1.3.5 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikpakets von SPSS Inc. Version 16.0 oder 20.0, Chicago, USA durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Für Korrelationen wurde der Spearman Rho Test verwendet. Die Daten der drei Publikationen waren alle nicht-parametrische. Der Wilcoxon Test wurde für abhängige, ordinalskalierte Variablen, der t-test für abhängige, intervallskalierte Variablen und der Mann Whitney U Test für unabhängige Variablen durchgeführt. Außerdem wurde der Chi Square Test zum Vergleich von nominalen Daten verwendet.

1.4 Ergebnisse

In Publikation 1 konnten alle eingeschlossenen 40 Patienten zum Zeitpunkt des Follow Ups nachuntersucht werden. Die klinischen Outcomeparameter ergaben folgende Mittelwerte des gesamten Patientenkollektivs: Constant Score (CS, $72 \pm 18,6$ Punkte); Subjective Shoulder Value (SSV, $82 \pm 23,1\%$), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES, $77 \pm 22,6$ Punkte) Score sowie der Western Ontario Rotator Cuff (WORC, $77 \pm 24,5$ Punkte) Index Scores. Die Re-Defektrate betrug 30,0% ($n = 12/40$; Männer 34,8%; Frauen 23,5%). Hinsichtlich des Geschlechtes zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf die biologischen Zellparameter. Bei einer festgelegten Altersgrenze von $\leq/ > 60$ Jahren konnte jedoch ein signifikant erhöhtes Zellwachstum an Tag 6 und Tag 13 bei dem jüngeren Patientenkollektiv festgestellt werden. Sowohl das Geschlecht, als auch das Alter der Patienten zeigten keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Kollagen-I-Synthese, die Re-Defektrate sowie das postoperative klinische Outcome. Außerdem wurde bei Patienten mit Re-Defekten im Vergleich mit Patienten mit geheilten Sehnen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des klinischen Outcome festgestellt.

Die Evaluation der seriellen kernspintomographischen Untersuchungen in der zweiten Publikation zeigte, dass der Zeitpunkt der Entstehung der Re-Defekte in fünf von sechs Fällen zwischen dem 12. und 24. Monat postoperativ war. Als Versagensmuster konnte in vier von sechs Fällen ein sogenannter „medial cuff failure“ beobachtet werden. Die muskuläre Atrophie und Verfettung zeigten im zeitlichen Verlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede. Weiterhin ergab die Analyse der Knochenödeme eine signifikante Zunahme bis zur dritten postoperativen Woche und anschließend eine signifikante Abnahme ab der sechsten postoperativen Woche. Sechs Monate nach der Operation waren bei keinem der Patienten mehr Knochenödeme sichtbar. Zwölf Wochen postoperativ konnten die ersten Osteolysen detektiert werden. Diese waren bis zur letzten MRT-Untersuchung 108 Wochen postoperativ signifikant größenprogredient ($p < 0,014$).

Die Quantifizierung der Wachstumsfaktoren in Publikation 3 ergab, dass IGF-I die höchste Konzentration im PRP hatte, gefolgt von TGF- β 1 und PDGF-AB.

Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Geschlechter-/ Altersgruppen. Die Zellproliferation war mit PRP-Stimulation in allen Gruppen sowohl im Vergleich zur Negativ-, als auch zur Positivkontrolle signifikant erhöht. Bei Männern > 65 Jahre war die Zellproliferation verglichen mit Männern des jüngeren Kollektivs signifikant reduziert. Die absolut gemessene Kollagen-I-Synthese war im Vergleich zur Negativkontrolle signifikant erhöht. Die relative Kollagen-I-Synthese (normalisiert zur Zellproliferation) und die Genexpression von Kollagen I waren unter PRP-Stimulation jedoch signifikant reduziert.

1.5 Diskussion

Die arthroskopische Rekonstruktion der Rotatorenmanschette ist heutzutage ein standardisierter operativer Eingriff, der eine biomechanisch stabile Versorgung gewährleistet. Der Fokus der vorliegenden Publikationen lag auf der Untersuchung biologischer und demographischer Einflussfaktoren auf die Sehnenheilung. Interindividuelle Unterschiede im zellbiologischen Potential wurden in der Literatur für Alter und Geschlecht beschrieben (8, 11, 12, 14, 15, 38). In dem Patientenkollektiv der Publikation 1 konnten sowohl hinsichtlich des klinischen und radiologischen Outcome nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion, als auch hinsichtlich der Kollagen-1-Produktion keine Unterschiede im Hinblick auf Alter und Geschlecht festgestellt werden. Lediglich das Zellwachstum der Tenozyten war bei dem jüngeren Patientenkollektiv signifikant erhöht. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Studien, die schlechtere klinische und radiologische Ergebnisse bei älteren Patienten feststellen konnten. (8, 11, 12, 38, 39) Zwar wurden in einigen Publikationen 65 Jahre als kritische Altersgrenze genannt, jedoch verwendeten keine der Autoren bei ihren Auswertungen eine Einteilung ihres Patientenkollektivs in entsprechende Altersgruppen. In dieser Publikation wurden hingegen zwei Altersgrenzen (60 und 65) gewählt. Bislang werden Rekonstruktionen der Rotatorenmanschette bei Patienten jeden Alters und Geschlechts mit identischen Operationstechniken durchgeführt. Möglicherweise würden jedoch ältere Patienten bzw. Patienten mit schlechterem biologischem Potential von einer zusätzlichen Augmentation profitieren (22, 40, 41). Dies könnte zum Beispiel durch die Applikation von Wachstumsfaktoren erfolgen. Eine vielversprechende Möglichkeit, Wachstumsfaktoren zur Augmentation der Sehnenheilung zu applizieren, ist die Verwendung von Platelet-Rich Plasma (PRP), welches Faktoren wie TGF- β , PDGF, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Fibroblast Growth Factor (FGF) beinhaltet (16, 17). In der Literatur wird bereits ein positiver Effekt von PRP auf die Sehnenproliferation sowie die Sehnenmatrixsynthese nach allogener Applikation beschrieben (20). In Publikation 3 wurde zum ersten Mal autologes PRP für in-vitro Untersuchungen verwendet. Die signifikant erhöhte Tenozyten-Zellproliferation sowie absolut gemessene Kollagen-I-Synthese decken sich mit den Ergebnissen der bisherigen Literatur. Klatt-Schulz et al. konnten zum Beispiel einen positiven Einfluss von BMP-7 auf die Sehnenproliferation und Kollagen-I-Synthese feststellen (42). Zwar konnte in dem in Publikation 3 verwendeten PRP kein BMP-7 quantifiziert werden, der Effekt der hier untersuchten autologen Wachstumsfaktoren scheint jedoch bei Augmentation vergleichbar zu sein. Bei der Untersuchung des Effektes von PRP bei Hamstring-Sehnen konnten de Mos et al. eine verringerte Kollagen-I-Synthese nach Augmentation feststellen (20). Dieses Ergebnis deckt sich mit der signifikant

verringerten relativ gemessenen Kollagen-I-Synthese in unserem Kollektiv. Möglicherweise muss man auch im Hinblick auf die klinische Relevanz besser zwischen der absolut und relativ gemessenen Kollagen-I-Synthese differenzieren. Außerdem wichtig zu erwähnen ist, dass in der vorliegenden Studie lediglich eine Dosierung des PRP verwendet wurde. Wie bereits mehrfach in der Literatur diskutiert, könnte die Dosierung ein ausschlaggebender Faktor für eine erfolgreiche Augmentation der Sehnenheilung sein. Für diese Einschätzung werden weitere Studien notwendig sein.

In den postoperativen seriellen kernspintomographischen Untersuchungen nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion (Publikation 2) konnten Re-Defekte vorrangig zwischen dem ersten und zweiten Jahr nach der Operation festgestellt werden. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Studien, welche Re-Defekte nach arthroskopischer Rotatorenmanschettenrekonstruktion vor allem in der frühen postoperativen Phase beschrieben (23-25). Die Re-Defektmuster waren in der zweiten Publikation größtenteils sogenannte „medial cuff failure“ mit einem Sehnendefekt am muskulotendinösen Übergang auf Höhe der medialen Ankerreihe und einer verbleibenden intakten Sehne am lateralen Footprint, welche möglicherweise in einer Ultraschalluntersuchung als intakte Sehnen fehlinterpretiert werden könnten. Dieses Re-Defektmuster wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (43, 44). Eine vermehrte Strangulation der Sehne, eine höhere Belastung auf der medialen Ankerreihe sowie Knotenimpingement werden als mögliche Ursachen diskutiert (2, 45-47). Die im initialen Verlauf ubiquitär beobachteten Knochenödeme waren bereits nach sechs Monaten bei allen Patienten vollständig regredient. Demnach ist davon auszugehen, dass dies einen komplikationslosen postoperativen Verlauf widerspiegelt. Knochenödeme treten unter anderem bei Gelenkinfektionen auf (48). Die Persistenz eines Ödems könnte also ein Hinweis auf pathologische Veränderungen sein. Erwartungsgemäß konnten in der vorliegenden Studie nach drei Monaten zunehmende Osteolysen um die Anker beobachtet werden. Dieses Phänomen wurde bereits von mehreren Autoren beschrieben, welche ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen den Osteolysen und dem klinischen Outcome der Patienten feststellen konnten. (36, 49).

1.5.1 Schlussfolgerung

Sowohl das Alter, als auch das Geschlecht zeigten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf das klinische und radiologische Outcome nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion. Trotzdem konnte ein signifikant geringeres Sehnenzellwachstum bei älteren Patienten festgestellt werden. Eine Verbesserung des biologischen Potentials könnte durch die additive Applikation von

PRP als mögliche Augmentation erreicht werden, welches in-vitro einen positiven Effekt auf die Sehnenzellproliferation zeigt. Leider zeigten in-vivo Studien bisher keinen relevanten klinischen Effekt. Zur Untersuchung einer optimalen Dosierung von PRP sind möglicherweise weitere in-vitro Studien hilfreich. Im Gegensatz zu den Aussagen bisher veröffentlichten Studien treten Re-Defekte auch noch zwischen dem ersten und zweiten postoperativen Jahr auf. Als Re-Defektmuster können dann hauptsächlich sogenannte „medial cuff failure“ identifiziert werden. Möglicherweise ist eine weitere Anpassung der biomechanisch stabilen Doppelreihenrekonstruktion notwendig, um eine Sehnenstrangulation und Belastung der medialen Ankerreihe zu minimieren. Postoperative Knochenödeme sind zwar direkt postoperativ sichtbar, verursachen jedoch bei komplikationslosem Verlauf und vollständiger Regredienz langfristig keine Beschwerden. Im Gegensatz dazu sind die nach drei Monaten aufgetretenen Osteolysen um die Anker auch nach zwei Jahren noch vorhanden. Der Entstehungsmechanismus von Osteolysen und deren Einfluss auf das klinische Outcome sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

1.6 Literaturverzeichnis

1. Brady PC, Arrigoni P, Burkhart SS. Evaluation of residual rotator cuff defects after in vivo single- versus double-row rotator cuff repairs. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2006 Oct;22(10):1070-5. PubMed PMID: 17027404.
2. Mazzocca AD, Millett PJ, Guanche CA, Santangelo SA, Arciero RA. Arthroscopic single-row versus double-row suture anchor rotator cuff repair. *The American journal of sports medicine*. 2005 Dec;33(12):1861-8. PubMed PMID: 16210578.
3. Ma CB, Comerford L, Wilson J, Puttlitz CM. Biomechanical evaluation of arthroscopic rotator cuff repairs: double-row compared with single-row fixation. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2006 Feb;88(2):403-10. PubMed PMID: 16452754.
4. Waltrip RL, Zheng N, Dugas JR, Andrews JR. Rotator cuff repair. A biomechanical comparison of three techniques. *The American journal of sports medicine*. 2003 Jul-Aug;31(4):493-7. PubMed PMID: 12860534.
5. 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 surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2011 Dec;19(12):2090-7. PubMed PMID: 21556828.
6. 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 surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2010 Dec;18(12):1718-29. PubMed PMID: 20737134.
7. Parnes N, DeFranco M, Wells JH, Higgins LD, Warner JJ. Complications after arthroscopic revision rotator cuff repair. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2013 Sep;29(9):1479-86. PubMed PMID: 23992986.
8. Grasso A, Milano G, Salvatore M, Falcone G, Deriu L, Fabbriani C. Single-row versus double-row arthroscopic rotator cuff repair: a prospective randomized clinical study. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2009 Jan;25(1):4-12. PubMed PMID: 19111212.
9. Fuchs B, Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Gerber C. Fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff: assessment by computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons*. 1999 Nov-Dec;8(6):599-605. PubMed PMID: 10633896.
10. Gladstone JN, Bishop JY, Lo IK, Flatow EL. Fatty infiltration and atrophy of the rotator cuff do not improve after rotator cuff repair and correlate with poor functional outcome. *The American journal of sports medicine*. 2007 May;35(5):719-28. PubMed PMID: 17337727.
11. Boileau P, Brassart N, Watkinson DJ, Carles M, Hatzidakis AM, Krishnan SG. Arthroscopic repair of full-thickness tears of the supraspinatus: does the tendon really heal? *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2005 Jun;87(6):1229-40. PubMed PMID: 15930531.
12. DeFranco MJ, Bershadsky B, Ciccone J, Yum JK, Iannotti JP. Functional outcome of arthroscopic rotator cuff repairs: a correlation of anatomic and clinical results. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons*. 2007 Nov-Dec;16(6):759-65. PubMed PMID: 18061116.

13. Meyer DC, Wieser K, Farshad M, Gerber C. Retraction of supraspinatus muscle and tendon as predictors of success of rotator cuff repair. *The American journal of sports medicine*. 2012 Oct;40(10):2242-7. PubMed PMID: 22926748.
14. Chung SW, Oh JH, Gong HS, Kim JY, Kim SH. Factors affecting rotator cuff healing after arthroscopic repair: osteoporosis as one of the independent risk factors. *The American journal of sports medicine*. 2011 Oct;39(10):2099-107. PubMed PMID: 21813440.
15. Osti L, Papalia R, Del Buono A, Denaro V, Maffulli N. Comparison of arthroscopic rotator cuff repair in healthy patients over and under 65 years of age. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2010 Dec;18(12):1700-6. PubMed PMID: 20182868.
16. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *The American journal of sports medicine*. 2009 Nov;37(11):2259-72. PubMed PMID: 19875361.
17. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2004 Apr;62(4):489-96. PubMed PMID: 15085519.
18. Flury M, Rickenbacher D, Schwyzer HK, Jung C, Schneider MM, Stahnke K, Goldhahn J, Audigé L. Does Pure Platelet-Rich Plasma Affect Postoperative Clinical Outcomes After Arthroscopic Rotator Cuff Repair? A Randomized Controlled Trial. *The American journal of sports medicine*. 2016 Aug;44(8):2136-46. PubMed PMID: 27184542.
19. Gwinner C, Gerhardt C, Haneveld H, Scheibel M. Two-staged application of PRP in arthroscopic rotator cuff repair: a matched-pair analysis. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2016 Aug;136(8):1165-71. PubMed PMID: 27379974.
20. de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, van Osch GJ. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *The American journal of sports medicine*. 2008 Jun;36(6):1171-8. PubMed PMID: 18326832.
21. Giusti I, D'Ascenzo S, Manco A, Di Stefano G, Di Francesco M, Rughetti A, Dal Mas A, Properzi G, Calvisi V, Dolo V. Platelet concentration in platelet-rich plasma affects tenocyte behavior in vitro. *BioMed research international*. 2014;2014:630870. PubMed PMID: 25147809. Pubmed Central PMCID: 4132404.
22. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Shin S. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears. *The American journal of sports medicine*. 2012 May;40(5):1035-45. PubMed PMID: 22366517.
23. Iannotti JP, Deutsch A, Green A, Rudicel S, Christensen J, Marraffino S, Rodeo S. Time to failure after rotator cuff repair: a prospective imaging study. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013 Jun 5;95(11):965-71. PubMed PMID: 23780533.
24. Kluger R, Bock P, Mittlbock M, Krampla W, Engel A. Long-term survivorship of rotator cuff repairs using ultrasound and magnetic resonance imaging analysis. *The American journal of sports medicine*. 2011 Oct;39(10):2071-81. PubMed PMID: 21610262.
25. Miller BS, Downie BK, Kohen RB, Kijek T, Lesniak B, Jacobson JA, Hughes RE, Carpenter JE. When do rotator cuff repairs fail? Serial ultrasound examination after arthroscopic repair of large and massive rotator cuff tears. *The American journal of sports medicine*. 2011 Oct;39(10):2064-70. PubMed PMID: 21737833.
26. Bateman JE. The Diagnosis and Treatment of Ruptures of the Rotator Cuff. *The Surgical clinics of North America*. 1963 Dec;43:1523-30. PubMed PMID: 14090198.
27. Patte D. Classification of rotator cuff lesions. *Clinical orthopaedics and related research*. 1990 May(254):81-6. PubMed PMID: 2323151.

28. Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, Lavau L, Voisin MC. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clinical orthopaedics and related research*. 1994 Jul(304):78-83. PubMed PMID: 8020238.
29. Pauly S, Kieser B, Schill A, Gerhardt C, Scheibel M. Biomechanical comparison of 4 double-row suture-bridging rotator cuff repair techniques using different medial-row configurations. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2010 Oct;26(10):1281-8. PubMed PMID: 20887926.
30. Constant CR. [Assessment of shoulder function]. *Der Orthopade*. 1991 Oct;20(5):289-94. PubMed PMID: 1745538. Schulterfunktionsbeurteilung.
31. Constant CR, Gerber C, Emery RJ, Sojbjerg JO, Gohlke F, Boileau P. A review of the Constant score: modifications and guidelines for its use. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons*. 2008 Mar-Apr;17(2):355-61. PubMed PMID: 18218327.
32. Gilbert MK, Gerber C. Comparison of the subjective shoulder value and the Constant score. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons* . 2007 Nov-Dec;16(6):717-21. PubMed PMID: 18061114.
33. Huber W, Hofstaetter JG, Hanslik-Schnabel B, Posch M, Wurnig C. [Translation and psychometric testing of the Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC) for use in Germany]. *Zeitschrift fur Orthopadie und ihre Grenzgebiete*. 2005 Jul-Aug;143(4):453-60. PubMed PMID: 16118762. Übersetzung und psychometrische Austestung des Western-Ontario-Rotator-Cuff-Index (WORC) für den Gebrauch in deutscher Sprache.
34. Richards RR, An KN, Bigliani LU, Friedman RJ, Gartsman GM, Gristina AG, Ianotti JP, Mow VC, Sidles JA, Zuckerman JD. A standardized method for the assessment of shoulder function. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons*. 1994 Nov;3(6):347-52. PubMed PMID: 22958838.
35. Sugaya H, Maeda K, Matsuki K, Moriishi J. Functional and structural outcome after arthroscopic full-thickness rotator cuff repair: single-row versus dual-row fixation. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2005 Nov;21(11):1307-16. PubMed PMID: 16325080.
36. Haneveld H, Hug K, Diederichs G, Scheibel M, Gerhardt C. Arthroscopic double-row repair of the rotator cuff: a comparison of bio-absorbable and non-resorbable anchors regarding osseous reaction. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2013 Jul;21(7):1647-54. PubMed PMID: 23604175.
37. Thomazeau H, Boukobza E, Morcet N, Chaperon J, Langlais F. Prediction of rotator cuff repair results by magnetic resonance imaging. *Clinical orthopaedics and related research*. 1997 Nov(344):275-83. PubMed PMID: 9372778.
38. Milgrom C, Schaffler M, Gilbert S, van Holsbeeck M. Rotator-cuff changes in asymptomatic adults. The effect of age, hand dominance and gender. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1995 Mar;77(2):296-8. PubMed PMID: 7706351.
39. Yamaguchi K, Ditsios K, Middleton WD, Hildebolt CF, Galatz LM, Teefey SA. The demographic and morphological features of rotator cuff disease. A comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2006 Aug;88(8):1699-704. PubMed PMID: 16882890.
40. Barber FA. Platelet-rich plasma for rotator cuff repair. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2013 Dec;21(4):199-205. PubMed PMID: 24212367.
41. Isaac C, Gharaibeh B, Witt M, Wright VJ, Huard J. Biologic approaches to enhance rotator cuff healing after injury. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons*. 2012 Feb;21(2):181-90. PubMed PMID: 22244061.

42. Klatte-Schulz F, Pauly S, Scheibel M, Greiner S, Gerhardt C, Hartwig J, Schmidmaier G, Wildemann B. Characteristics and stimulation potential with BMP-2 and BMP-7 of tenocyte-like cells isolated from the rotator cuff of female donors. *PloS one*. 2013;8(6):e67209. PubMed PMID: 23825642. Pubmed Central PMCID: 3692432.
43. Cho NS, Yi JW, Lee BG, Rhee YG. Retear patterns after arthroscopic rotator cuff repair: single-row versus suture bridge technique. *The American journal of sports medicine*. 2010 Apr;38(4):664-71. PubMed PMID: 20040768.
44. 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. *The American journal of sports medicine*. 2012 Dec;40(12):2777-85. PubMed PMID: 23104608.
45. Trantalis JN, Boorman RS, Pletsch K, Lo IK. Medial rotator cuff failure after arthroscopic double-row rotator cuff repair. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2008 Jun;24(6):727-31. PubMed PMID: 18514118.
46. Christoforetti JJ, Krupp RJ, Singleton SB, Kissenberth MJ, Cook C, Hawkins RJ. Arthroscopic suture bridge transosseus equivalent fixation of rotator cuff tendon preserves intratendinous blood flow at the time of initial fixation. *Journal of shoulder and elbow surgery / American Shoulder and Elbow Surgeons*. 2012 Apr;21(4):523-30. PubMed PMID: 21596587.
47. Yamakado K, Katsuo S, Mizuno K, Arakawa H, Hayashi S. Medial-row failure after arthroscopic double-row rotator cuff repair. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2010 Mar;26(3):430-5. PubMed PMID: 20206055.
48. Bierry G, Huang AJ, Chang CY, Torriani M, Bredella MA. MRI findings of treated bacterial septic arthritis. *Skeletal radiology*. 2012 Dec;41(12):1509-16. PubMed PMID: 22430565.
49. Pilge H, Spang J, Rose T, Wolter H, Woertler K, Imhoff AB. Osteolysis after rotator cuff repair with bioabsorbable anchors. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2012 Mar;132(3):305-10. PubMed PMID: 21847551.

2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Sarah Stahnke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Biologische und demographische Einflussfaktoren auf das Regenerationspotential nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

3. Anteilserklärung

Katharina Sarah Stahnke hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Pauly S., Stahnke K., Klatte-Schulz F., Wildemann B., Scheibel M., Greiner S.

Do patient age and sex influence tendon cell biology and clinical/radiographic outcomes after rotator cuff repair?

Am J Sports Med, 2015 IF: 4,517 (2015)

Beitrag im Einzelnen:

Operative Assistenz, Nachuntersuchung aller Studienpatienten inklusive Erhebung klinischer Scores und Einleitung der radiologischen kernspintomographischen Diagnostik, Erstellen der Excell-Tabelle und Auswertung der klinischen Scores, Mithilfe bei der Klassifizierung und Bewertung der radiologischen Daten sowie Mithilfe bei der statistischen Auswertung, Mithilfe bei der Erstellung des Manuskriptes durch Korrekturlesen

Publikation 2:

Stahnke K., Nikulka C., Diederichs G., Haneveld H., Scheibel M., Gerhardt C.

Serial MRI evaluation following arthroscopic rotator cuff repair in double-row technique

Arch Orthop Trauma Surg 2016 IF: 1,942 (2016)

Beitrag im Einzelnen:

Mithilfe bei der Nachuntersuchung der Patienten: Einbestellen von Patienten und Mithilfe bei der Durchführung der kernspintomographischen Untersuchung, Mithilfe bei der Auswertung der radiologischen Daten und der statistischen Auswertung, Komplette Erstellung des Manuskriptes

Publikation 3:

Pauly S., Klatte-Schulz F., Stahnke, K., Scheibel, M. Wildemann, B.

The effect of autologous platelet rich plasma on tenocytes of the human rotator cuff

BMC Muskuloskeletal Disorders 2018 IF: 2,002 (2018)

Beitrag im Einzelnen:

Operative Assistenz, Einschließen und Einbestellen der Patienten, Durchführung der Blutentnahmen bei allen Studienpatienten und Herstellung des Platelet-Rich Plasma durch Zentrifugieren, Mithilfe bei der Datenauswertung, Mithilfe bei der Erstellung des Manuskriptes durch Korrekturlesen

Σ IF: 8,461

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

4. Verwendete Publikationen

4.1 Do patient age and sex influence tendon cell biology and clinical / radiographic outcomes after rotator cuff repair?

Pauly S, Stahnke K, Klatte-Schulz F, Wildemann B, Scheibel M, Greiner S

Am J Sports Med. 2015 January; 43(3):549-56. Epub 2015 Jan 8.

IF: 4,517 (2015)

<http://dx.doi.org/10.1177/0363546514562552>

4.2 Serial MRI evaluation following arthroscopic rotator cuff repair in double-row technique

Stahnke K, Nikulka C, Diederichs G, Haneveld H, Scheibel M, Gerhardt C

Arch Orthop Trauma Surg. 2016 May; 136(5):665-72. Epub 2016 Feb 2.

IF: 1,942 (2016)

<http://dx.doi.org/10.1007/s00402-016-2409-9>

4.3 The effect of autologous platelet rich plasma on tenocytes of the human rotator cuff

Pauly S, Klatter-Schulz F, Stahnke K, Scheibel M, Wildemann B

BMC Musculoskeletal Disorders 2018 December; 19(1):422

IF: 2,002 (2018)

<http://dx.doi.org/10.1186/s12891-018-2339-5>

5. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6. Publikationsliste

Do Patient Age and Sex Influence Tendon Cell Biology and Clinical/Radiographic Outcomes After Rotator Cuff Repair?

Pauly S, Stahnke K, Klatte-Schulz F, Wildemann B, Scheibel M, Greiner S
Am J Sports Med. 2015 January; 43(3):549-56. Epub 2015 Jan 8. IF: 4,517 (2015)

Serial MRI evaluation following arthroscopic rotator cuff repair in double-row technique

Stahnke K, Nikulka C, Diederichs G, Haneveld H, Scheibel M, Gerhardt C
Arch Orthop Trauma Surg. 2016 May; 136(5):665-72. Epub 2016 Feb 2. IF: 1,942 (2016)

Does Pure Platelet-Rich Plasma Affect Postoperative Clinical Outcomes After Arthroscopic Rotator Cuff Repair?: A Randomized Controlled Trial

Flury M, Rickenbacher D, Schwyzer H, Jung C, Schneider M, Stahnke K, Goldhahn J, Audigé L
Am J Sports Med. 2016 August; 44(8):2136-46. Epub 2016 May 16. IF 5,673 (2016)

The effect of autologous platelet rich plasma on tenocytes of the human rotator cuff

Pauly S, Klatte-Schulz F, Stahnke K, Scheibel M, Wildemann B
BMC Musculoskeletal Disorders 2018 December; 19(1):422 IF: 2,002 (2018)

Synovitis as a concomitant disease in shoulder pathologies

Stahnke K, Morawietz L, Moroder P, Scheibel M
Arch Orthop Trauma Surg. 2019 March; 139(8):1111–1116. IF: 1,973 (2019)

A case report of cutaneous mucormycosis of the hand after minor trauma in a patient with acute myeloid leukaemia

Maleitzke T, Stahnke K, Trampuz A, Märdian S
Trauma Case Report 2019 July; 15;23:100221. IF: 0,175 (2019)

7. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Philipp Moroder für die Möglichkeit, unter seiner Leitung zu promovieren, sowie für die professionelle Betreuung und Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Dissertation. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Stefan Greiner für die Bereitstellung des Promotionsthemas und die Einführung in die wissenschaftliche Arbeit.

Weiterhin möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Markus Scheibel für seine professionelle und sehr engagierte Förderung und Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit auch über die Doktorarbeit hinaus danken. Darüber hinaus möchte ich gerne Herrn PD Dr. med. Stephan Pauly für seine ausgesprochen engagierte Betreuung meiner wissenschaftlichen Arbeit danken.

Mein Dank gilt außerdem der gesamten Arbeitsgruppe für Schulter- und Ellenbogenchirurgie sowie meinen Mitautoren Frau Prof. Dr. rer. nat. Britt Wildemann, Herrn Dr. med. Hendrik Haneveld und Frau Dr. rer. nat. Franka Klatte-Schulz für die freundschaftliche und konstruktive Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie. Ich möchte mich bei meinen Eltern für ihre uneingeschränkte, liebevolle Unterstützung und ihren Rat in allen Lebenslagen sowie bei meinem Bruder für seine wertvolle Ablenkung und sein immer offenes Ohr von ganzem Herzen bedanken.