

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. V. Jansson

**Einfluss der Bursa subacromialis auf die knöchernerne Sehnenheilung
nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion an der Ratte**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas M. Beer

aus
München

2019

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter E. Müller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gerd Regel
PD Dr. Carl Neuerburg
Prof. Dr. Peter Habermeyer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Anja Zhang

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Konstruktion und Funktion der Schulter.....	1
1.1.1. Periartikuläre Muskulatur	3
1.1.2. Schulterdach und subacromiales Nebengelenk.....	5
1.1.3. Kinematik.....	6
1.2. Funktion der Rotatorenmanschette	7
1.3. Zugsehnen und Sehneninsertion.....	8
1.4. Biomechanische Grundlagen von Sehnen	10
1.4.1. Viskoelastizität	10
1.4.2. Steifigkeit und Festigkeit.....	12
1.5. Die Rotatorenmanschettenruptur	14
1.5.1. Definitionen.....	14
1.5.2. Epidemiologie	14
1.5.3. Ätiologie und Pathogenese	16
1.5.4. Klinische Symptomatik.....	18
1.5.5. Bildgebende Verfahren	21
1.5.6. Therapie.....	23
1.5.6.1. Konservative Therapie.....	23
1.5.6.2. Offene und arthroskopische Rekonstruktion.....	24
1.5.6.3. Muskel-/Sehnentransfer.....	27
1.5.6.4. Inverse Totalendoprothese.....	28
2. Zielsetzung der Arbeit	29
3. Material und Methoden	32
3.1. Studiendesign und biometrische Planung	32
3.2. Tiere und Tierhaltung	33
3.3. Anästhesie- und Operationsmethoden	34
3.3.1. Zymosan A Injektion	34
3.3.2. Anästhesiemethode	34
3.3.3. Operationsmethode	34
3.4. Tötung und Probenentnahme.....	36

3.5. Biomechanische Prüfung.....	38
3.5.1. Versuchsaufbau	38
3.5.2. Vorversuche.....	40
3.5.3. Messparameter	40
3.5.3.1. Steifigkeit und Viskoelastizität	40
3.5.3.2. Festigkeit – Force at failure	42
3.6. Statistik.....	42
4. Ergebnisse	43
4.1. Biomechanische Testung	43
4.1.1. Viskoelastizität	44
4.1.2. Steifigkeit	47
4.1.3. Festigkeit – Force at failure.....	51
4.2. Histologische Ergebnisse	52
5. Diskussion	53
5.1. Biologische Augmentation an Sehnen und Sehnenansätzen	53
5.2. Methodik.....	53
5.2.1. Tiermodell	53
5.2.2. Operative Maßnahmen	54
5.2.3. Biomechanische Prüfung	55
5.3. Ergebnisse	56
5.3.1. Viskoelastizität	56
5.3.2. Steifigkeit	58
5.3.3. Festigkeit – Force at failure.....	60
5.4. Ausblick und Fazit	61
6. Zusammenfassung.....	63
7. Literatur- und Abbildungsverzeichnis	65
8. Abkürzungsverzeichnis	70
9. Danksagung.....	71
10. Eidesstattliche Versicherung	72

1. Einleitung

1.1. Konstruktion und Funktion der Schulter

Der große Bewegungsumfang der oberen Extremität stellt hohe Anforderungen an die beteiligten Strukturen und wird erst durch eine komplexe Komposition aus össären, muskulären und kapsuloligamentären Strukturen ermöglicht.

Die Bewegung des Armes gegenüber dem Rumpf erfolgt als funktionell gekoppelte Bewegung in drei echten Gelenken (Art. glenohumeralis, Art. acromioclavicularis, Art. sternoclavicularis) sowie in den zwei Nebengelenken, dem Art. scapulothoracalis und dem subacromialen Nebengelenk [1].

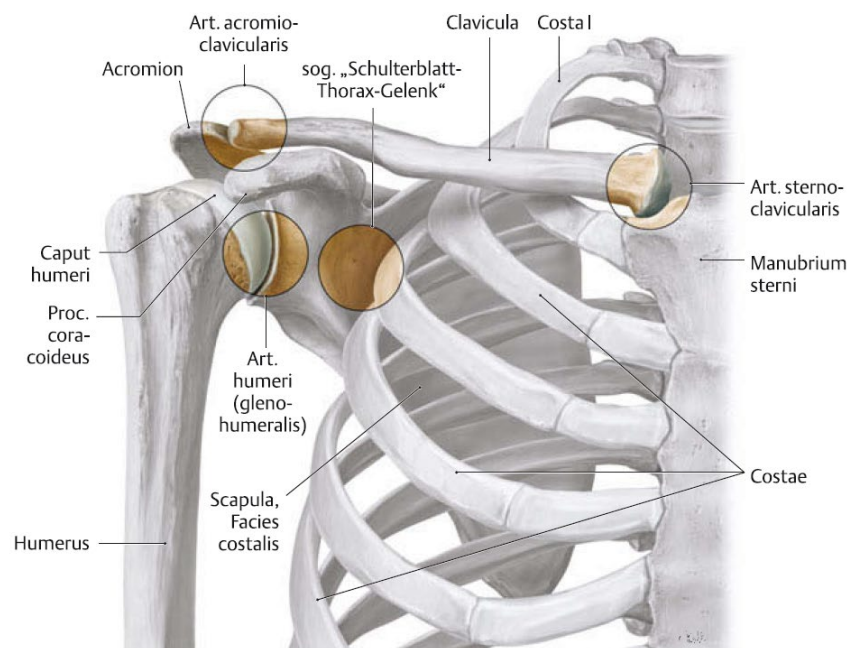


Abbildung 1 | Gelenke der Schulter im Überblick (Abb. aus [1])

Das Hauptgelenk mit dem größten Bewegungsumfang ist das Articulatio glenohumeralis, ein muskelgeführtes und muskelgesichertes Kugelgelenk [2]. Der lateinische Terminus Articulatio glenohumeralis nennt bereits die wesentlichen Gelenkpartner. Die flache Gelenkpfanne Cavitas glenoidalis (Glenoid), wird durch das Collum scapulae des Angulus lateralis der Scapula gebildet. Der korrespondierende Gelenkpartner ist das Caput humeri, der annähernd halbkugelförmige Humeruskopf. Ein besonderes Charakteristikum ist das

Missverhältnis zwischen Kopf und knöcherner Pfanne, bei dem die knorpelige Fläche des Humeruskopfes die Fläche der Pfanne um das ca. dreifache übertrifft [2]. Die Pfanne wird hingegen von einem Faserknorpelring, dem Labrum glenoidale, vergrößert und vertieft. Die Kongruenz der Gelenkpartner wird folglich verbessert [1, 2]. Die schlaife Kapsel besitzt keine typischen Verstärkungsbänder und ermöglicht neben der flachen Pfanne die großen Bewegungsaussschläge des Armes. Die kaudale Aussackung der Kapsel bildet den Recessus axillaris, der bei Abduktion gespannt wird und bei längerer Immobilisation der Schulter zum Verkleben neigt. Die Bedeutung der gelenk- bzw. kapselnahen Bänder wird kontrovers gesehen. Während L.J. Wurzinger dem Lig. coracohumerale sowie den Ligg. glenohumeralia eine große Bedeutung zur statischen Stabilisierung des Gelenks zuschreibt [1] sieht B. Moriggl keine relevante Funktion zur Stabilisierung oder Bewegungshemmung [2]. Massimini et al. folgerten aus ihren Untersuchungen, dass die glenohumeralen Bänder erst am Bewegungslimit der Schulter voll gedehnt werden [3].

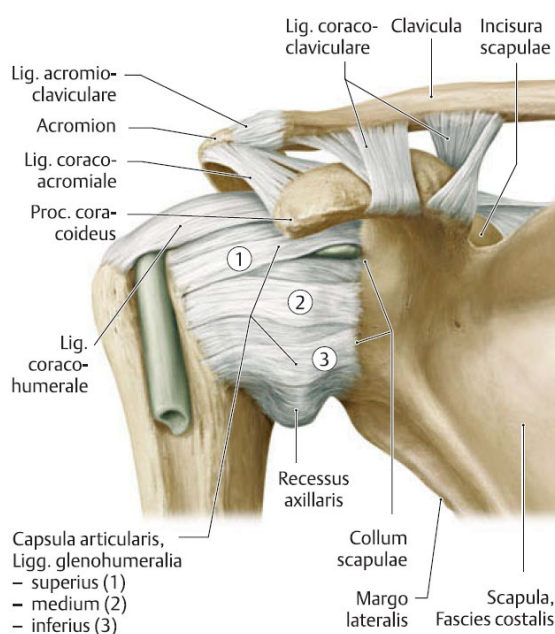


Abbildung 2 | Kapsel-Band-Apparat der Schulter (Abb. aus [1])

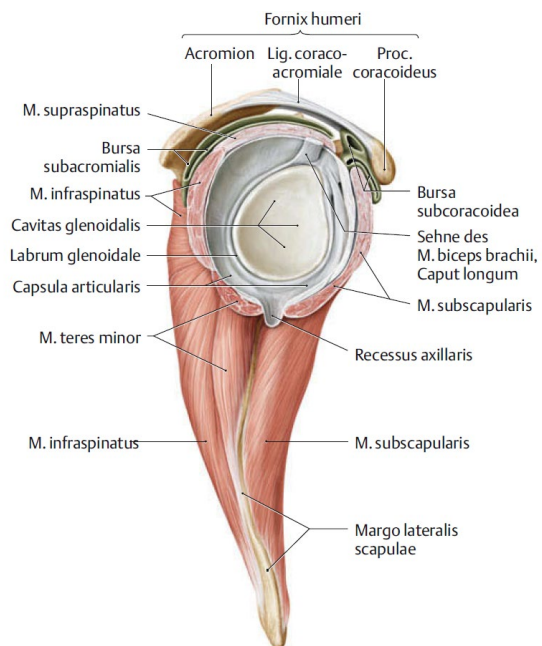


Abbildung 3 | Gelenkpfanne des Schultergelenks von lateral nach Durchtrennung der Ansatzsehnen der Rotatorenmanschette (Abb. aus [1])

1.1.1. Periartikuläre Muskulatur

Die primäre Sicherung des Gelenks wird durch eine Muskel-Sehnen-Kappe, der sog. Rotatorenmanschette, gewährleistet. Diese bedeckt die Gelenkkapsel zu etwa $\frac{3}{4}$ und ein Teil der Muskelfasern strahlt von medial nach lateral zunehmend in sie ein. Zur Rotatorenmanschette werden folgende Muskeln gezählt [1, 2]:

- M. supraspinatus (SSP)
- M. infraspinatus (ISP)
- M. teres minor (TM)
- M. subscapularis (SSC)

Gemeinsame Aufgabe ist es, bei jeder Bewegung des Armes, die Zentrierung des Humeruskopfes in seiner Pfanne zu gewährleisten und so vor einer Luxation zu schützen. Aus funktioneller Sicht kann die lange Bizepssehne (LBS, Caput longum des M. biceps brachii) ebenfalls zur Rotatorenmanschette gezählt werden. [2]

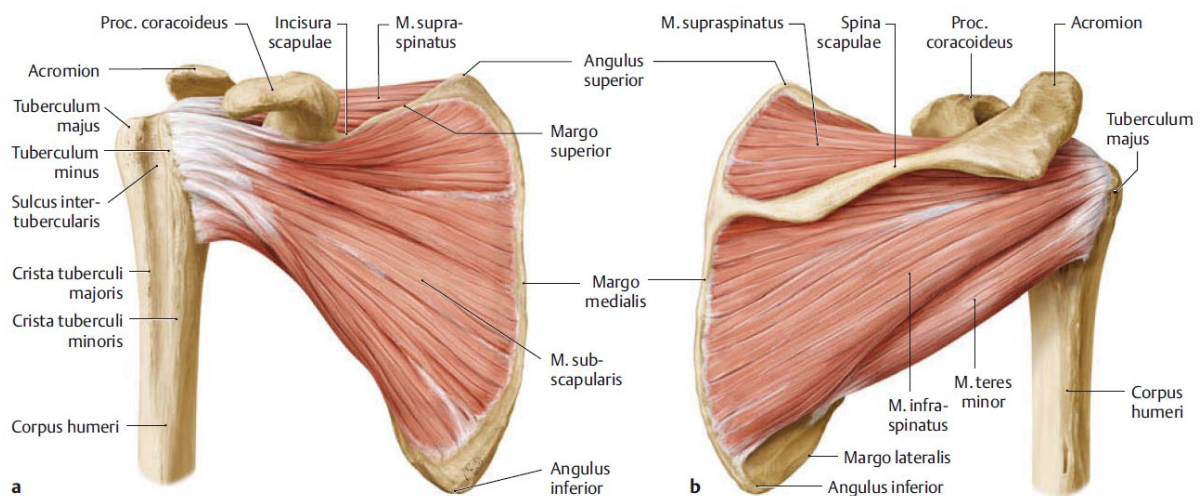


Abbildung 4 | Muskeln der Rotatorenmanschette von (a) ventral und (b) dorsal (Abb. aus [1])

Der M. supraspinatus hat seinen Ursprung in der Fossa supraspinata und an der Fascia supraspinata, passiert in seinem Verlauf die Engstelle unter dem Schulterdach (Fornix humeri) und hat, nach Einstrahlen von Fasern in die Gelenkkapsel, seinen Ansatz an der oberen Facette des Tuberculum majus. Er dient

als Abduktor und Kapselspanner sowie zur Zentrierung des Humeruskopfes in der Pfanne. Die Innervation erfolgt durch den N. suprascapularis (C4 - C6). [1, 4]

Der M. infraspinatus hat seinen Ursprung in der Fossa infraspinata, an der Fascia scapulae und der Spina scapulae. Er verstärkt in seinem Verlauf die Gelenkkapsel und inseriert an der mittleren Facette des Tuberculum majus. Er dient primär als Außenrotator. Die Innervation erfolgt durch den N. suprascapularis (C4 - C6). [1, 4]

Neue anatomische Untersuchungen von Tomoyuki et al. kommen zu der Erkenntnis, dass die Muskelansätze des M. supraspinatus und M. infraspinatus, entgegen der gängigen Lehrmeinung, weiter ventral liegen als bisher angenommen. Sie konnten zeigen, dass der Footprint des M. supraspinatus am Tuberculum majus deutlich kleiner ist als bisher angenommen und der M. infraspinatus dagegen eine größere Fläche einnimmt (Abb. 5 u. 6). Zusätzlich zeigten 21% der untersuchten Schultern, dass Fasern des M. supraspinatus in das superiore Tuberculum minus einstrahlen. [5]

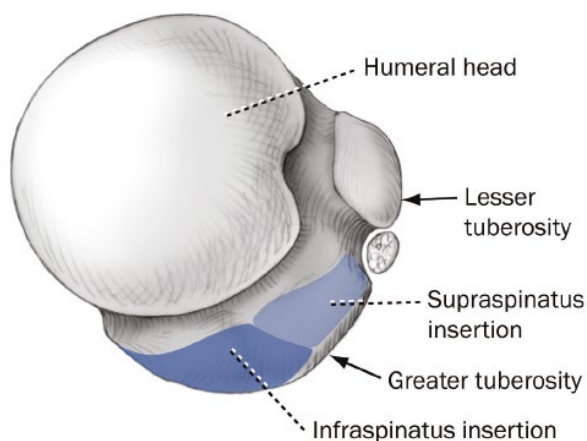


Abbildung 5 | Bisheriges Verständnis der Insertion von M. supraspinatus und M. infraspinatus (Abb. aus [5])

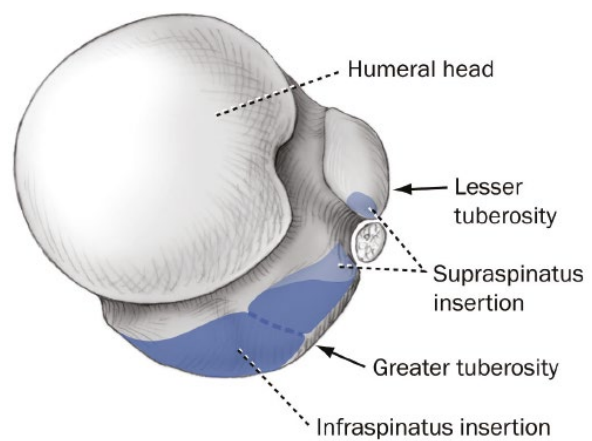


Abbildung 6 | neue Erkenntnisse der Insertion von M. supraspinatus und M. infraspinatus (Abb. aus [5])

Der M. teres minor hat seinen Ursprung an der Margo lateralis scapulae und zieht zu seinem Ansatz an der unteren Facette des Tuberculum majus. Er dient synergistisch

zum M. infraspinatus als schwacher Außenrotator. Die Innervation erfolgt durch den N. axillaris (C5 - C6). [1, 4]

Der M. subscapularis hat seinen Ursprung in der Fossa subscapularis und zieht zu seinen Ansätzen am Tuberculum minus und der Crista tuberculi minoris. Er dient als kräftiger Innenrotator. Die Innervation erfolgt durch den N. subscapularis (C5 - C8). [1, 4]

Die lange Bizepssehne hat ihren Ursprung am kranialen Labrum glenoidale sowie am Tuberculum supraglenoidale. Nach ihrem intraartikulären oder intrakapsulären Verlauf anteromedial über den Humeruskopf, legt sie sich dem Humerus im Sulcus intertubercularis an und vereinigt sich weiter distal mit dem Caput breve zum M. biceps brachii. Durch ihren besonderen Verlauf wirkt sie ebenfalls an der Zentrierung des Humeruskopfes mit und bietet Luxationsschutz nach ventral und kranial. [1, 2, 4]

1.1.2. Schulterdach und subacromiales Nebengelenk

Speziell die Sehne des M. supraspinatus ist durch ihren Verlauf unter dem Schulterdach (Fornix humeri) durch Druck und Reibung gefährdet. Das Schulterdach setzt sich aus dem Acromion, dem Proc. coracoideus und dem Lig. coracoacromiale zusammen. Zur Reibungs- und Druckminderung liegen mehrere Gleitbeutel / Schleimbeutel den Sehnen der Rotatorenmanschette auf (Abb. 7). Die Bursa subacromialis liegt vor allem dem M. supraspinatus auf und steht häufig mit der Bursa subdeltoidea in Verbindung. Zusammen bilden sie den größten Gleitbeutel des Bewegungsapparates und sind von wesentlicher funktioneller Bedeutung für Bewegungen in der Schulter. Aufgrund von Größe und Funktion werden Bursa subacromialis und subdeltoidea zusammen auch als subacromiales Nebengelenk bezeichnet. Nach dieser Interpretation wird der Fornix humeri als proximaler und die Muskel-Sehnen-Kappe als distaler Gelenkpartner gesehen, mit den Bursae als Gelenkspalt dazwischen. [1, 2, 4]

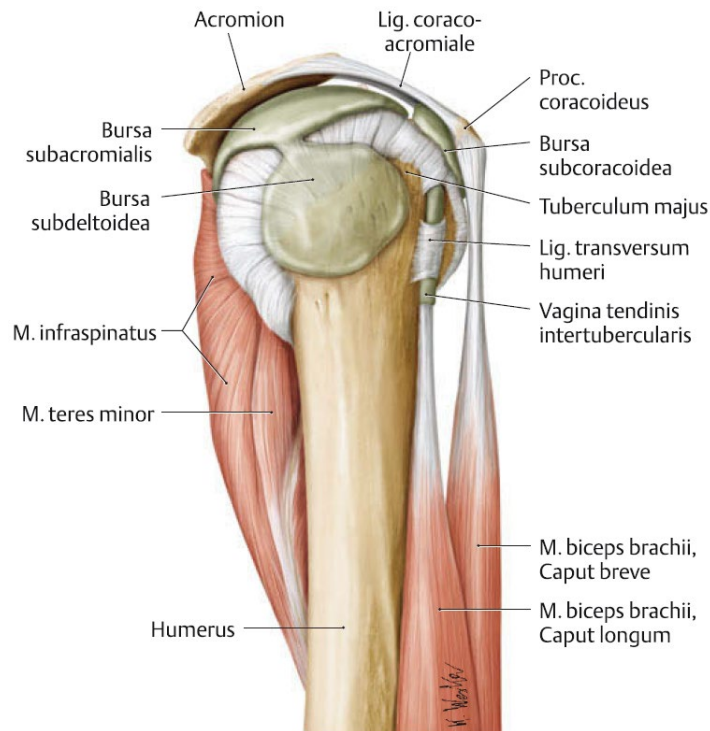


Abbildung 7 | Subacromiales Nebengelenk - rechte Schulter von lateral (Abb. aus [1])

1.1.3. Kinematik

Per definitionem sind in einem Kugelgelenk Bewegungen um drei Hauptachsen möglich [1]:

Achse	Bewegung
Transversalachse	Ante- und Retroversion
Sagittalachse	Abduktion und Adduktion
Längsachse des Humerus / Vertikalachse	Außen- und Innenrotation

Tabelle 1 | Bewegungsachsen im Kugelgelenk

Für die große Bewegungsamplitude der Schulter muss das Art. glenohumeralis mit Bewegungen der Scapula sowie der Clavicula gegenüber dem Thorax unterstützt werden. Diese ergänzenden Bewegungen finden im Art. acromioclavicularis, Art. sternoclavicularis sowie dem Art. scapulothoracalis statt. So bewirkt die variable Einstellung der Scapula, mit dadurch bedingter Rotation und Kippung des Glenoids, eine bedeutende Erweiterung der Bewegungsfreiheit des Armes. In Abbildung 8 ist das monoartikuläre Bewegungsausmaß der Art. glenohumeralis durch blaue Linien

und das gekoppelte Bewegungsausmaß aller Gelenke durch rote Linien gekennzeichnet.

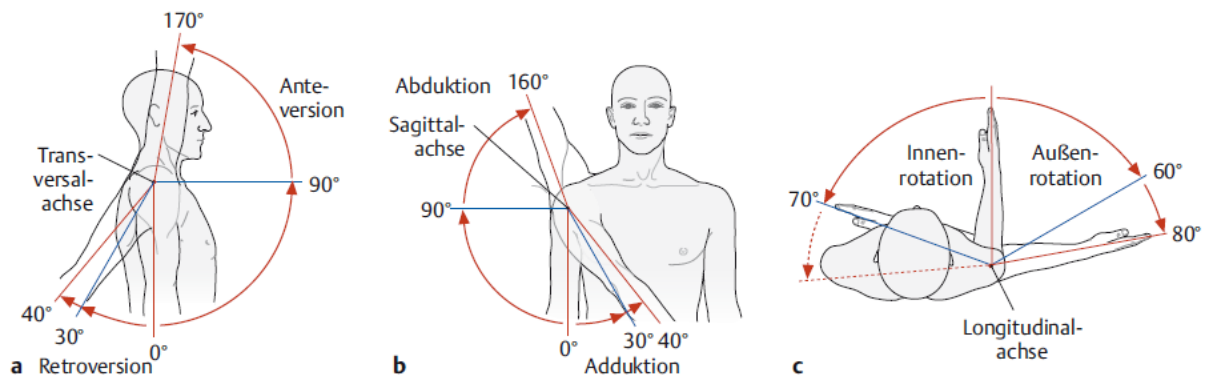


Abbildung 8 | physiologisches Bewegungsausmaß der Schulter (Abb. aus [1])

1.2. Funktion der Rotatorenmanschette

Da es sich bei der Schulter aufgrund der geringen knöchernen Führung um ein kraftschlüssiges, also muskelgeführtes und muskelgesichertes Kugelgelenk handelt, braucht es zur Gewährleistung einer gelenkschonenden Bewegung vor allem wirkungsvolle dynamische Stabilisatoren. Diese Aufgabe übernimmt die Rotatorenmanschette. Neben der Bewegung des Armes (v.a. Abduktion u. Rotation), welche z.T. synergistisch mit der Oberarm- und Rumpfmuskulatur erfolgt, ist die zentrale Aufgabe die Zentrierung des Humeruskopfes (Gelenkfläche: 24 cm^2) auf dem im Vergleich dazu kleinen Glenoid (Gelenkfläche: 6 cm^2) [6]. Der Humeruskopf muss dabei unabhängig von Gelenkstellung und wirkenden Kräften vor einer unkontrollierten Translation und somit (Sub-) Luxation geschützt werden. Burkhart et al. postulierten 1992 das Prinzip der „Force couples of the Shoulder“. In der transversalen Ebene bilden ventral der M. subscapularis und dorsal der M. infraspinatus ein Kraftpaar um den Humeruskopf in zentraler Position zu halten. In der koronaren Ebene übernehmen kranial der M. deltoideus und kaudal der inferiore Teil der Rotatorenmanschette die Zentrierung. [6, 7]



Abbildung 9 | Force couples of the Shoulder: Stabilisierung in transversaler Ebene (links) und koronarer Ebene (rechts) | o = Drehzentrum, RC = Rotator cuff | (Abb. aus [7])

Die lange Bizepssehne bewirkt durch den vom M. biceps brachii aufgebauten Tonus ein Anpressen des Humeruskopfes in die Pfanne und wirkt durch ihren exzentrischen Verlauf einer Translation nach ventral und kranial entgegen [1, 8]. Um eine Dislokation der Sehne nach medial zu verhindern wird sie vor dem Eintritt in den Sulcus intertubercularis durch das Rotatorenintervall fixiert. Gebildet wird diese Lücke durch den Vorderrand der Supraspinatussehne und den Oberrand der Subscapularissehne. Verstärkt wird das Rotatorenintervall durch die Ligamenta glenohumerale superius und coracohumerale, welche sich zum sog. Bizepssehnen-Pulley (Pulley-Apparat) vereinen und die Sehne umschließen. [9]

Neben der stabilisierenden Funktion ist die Rotatorenmanschette ein wichtiger Kapselspanner. Peripher in die schlaaffe Gelenkkapsel einstrahlende Muskelfasern bewirken durch ihren Tonus eine Spannung der Kapsel und verhindern so eine Faltenbildung und Einklemmung im Gelenkspalt. [2]

1.3. Zugsehnen und Sehneninsertion

Die Sehnen der Rotatorenmanschette folgen der Zugrichtung ihrer Muskeln und entsprechen somit Zugsehnen. Diese dienen der Kraftübertragung zwischen Muskel und Knochen und bestehen überwiegend aus straffem kollagenem Bindegewebe. Die Extrazellulärmatrix setzt sich neben kollagenen Fasern (v.a. Typ I, parallel zur Zugrichtung) aus Proteoglykanen, Glykoproteinen und wenigen elastischen Fasern zusammen. Die spindelförmigen Tenozyten (Sehnenzellen) liegen reihenweise zwischen den Kollagenfasern. Die Kollagenfasern werden vom Peritendineum zu

Sehnenbündel und weiter vom Epitendineum zu einer Sehne zusammengefasst [10, 11]. Die Blutversorgung von Sehnen ist sehr variabel und es finden sich Regionen mit kritischer Vaskularisation [1]. Im Hinblick auf die Rotatorenmanschette hat v.a. die Sehne des M. supraspinatus, etwa 1 cm von der Insertion am Tuberculum majus entfernt, eine kritische Zone. Dort treffen die kapillären Endstrecken der muskulären und ossären Versorgung aufeinander und bedingen eine eingeschränkte Blutversorgung. Dies hat im Rahmen der Pathogenese von Rotatorenmanschettenrupturen (RM-Rupturen) häufig klinische Relevanz. [12]

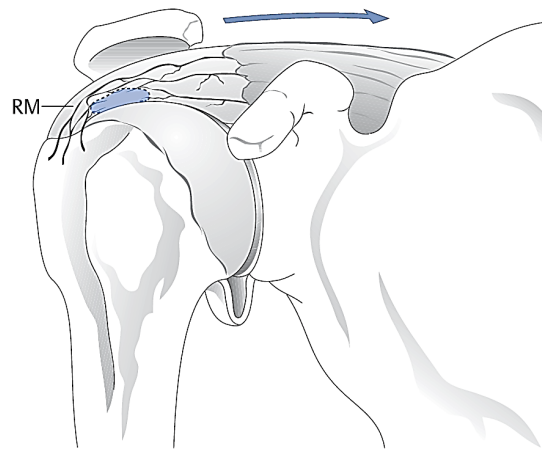


Abbildung 10 | Schema der Vaskularisierung der Rotatorenmanschette in der kritischen Zone (Abb. aus [12])

Der Sehnenansatz der Rotatorenmanschette am Tuberculum majus entspricht einer chondral-apophysären Sehneninsertion (sog. Entthese oder Sehnen-Knochen-Interface) und wird als eine 4-Zonen-Architektur beschrieben. Zone 1 entspricht der freien Sehne die kontinuierlich von nicht-mineralisiertem Faserknorpel (Zone 2) in mineralisierten Faserknorpel (Zone 3) und schließlich Knochen (Zone 4) übergeht. Der Vorteil dieser Architektur besteht darin, die Divergenzen von Viskoelastizität und Steifigkeit zwischen Sehnen und Knochen durch den Einbau von Faserknorpel schrittweise anzunähern und artikulare Druckbelastungen zu dämpfen. [13, 14]

1.4. Biomechanische Grundlagen von Sehnen

1.4.1. Viskoelastizität

Sehnen zeigen unter Belastung ein vielschichtiges Verformungsverhalten. Es kann sich sowohl eine begrenzte, vollreversible Komponente (= Elastizität), als auch eine unbegrenzte, nur bedingt reversible Komponente (= Viskosität) zeigen. Elastizität und Viskosität wirken immer gemeinsam, jedoch kann das Zusammenspiel unterschiedlich ausgeprägt sein. Wirkt eine Kraft kurzfristig auf eine Sehne ein, so ist die Deformation nach kurzer Zeit (Sekunden) voll reversibel und es überwiegt die elastische Komponente. Bei längerer Zugbelastung bewirkt die Kraft allerdings eine viskose Verformung („Fließfähigkeit“), die erst nach längerer Zeit (Minuten bis Stunden) reversibel ist. Viskosität ist also zeitabhängig. Als anschauliches Beispiel dient die gleichfalls viskoelastische Verformung unserer Haut. Drückt man etwa mit dem Fingernagel für eine Sekunde in die Haut verschwindet der Nagelabdruck schneller, als wenn der Druck bei gleicher Kraft über 1 Minute besteht. Überschreitet die Verformung eine obere Grenze wird die viskose Deformierung irreversibel, die Sehne hat sich plastisch verformt und verbleibt in einem verlängerten Zustand. [15]

Werden die Messwerte bei Anspannung und Relaxation in einem Zugversuch in einem Kraft-Dehnungs-Diagramm aufgezeichnet, zeigt sich eine Schleife, die sog. Hystereseschleife (Abb. 13 u. 14). Dabei entspricht die Fläche unter dem aufsteigenden Schenkel (Anspannung) der Arbeit bzw. der Energie die in der Sehne gespeichert wird. Die Fläche unter dem absteigenden Schenkel (Relaxation) entspricht der durch die Elastizität zurückgewonnenen Energie. Die Elastizität wirkt also der Verformung entgegen und sorgt für die Rückkehr der Sehne in ihre Ausgangslänge. Die Differenz der Flächen ist die Hystereseschleife und entspricht einem Energieverlust, der durch Umwandlung von kinetischer in thermische Energie entsteht (Energieverlust = Energie die nicht mehr genutzt werden kann, hier Wärme; prinzipiell gilt der Energieerhaltungssatz). Dieses Verhalten wird bei Sehnen durch komplexe Interaktionen der einzelnen Bausteine erklärt (u.a. Kollagen, Grundsubstanz, Wasser) und ist typisch für viskoelastische Materialien. Dabei gilt, je kleiner die Fläche und infolgedessen der Energieverlust, desto ausgeprägter sind die

elastischen Eigenschaften. Die Einheit der Energie wird in $\text{Nmm} = 10^{-3} \text{ J}$ angegeben.
[16, 17]

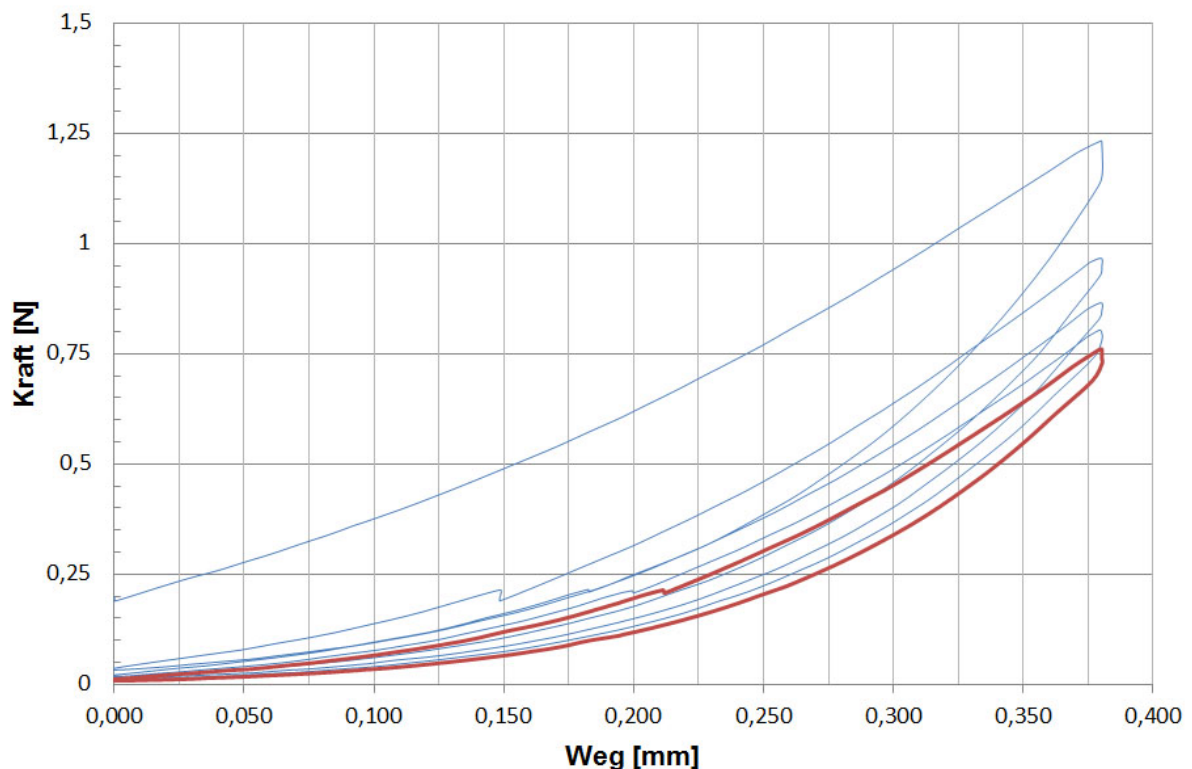


Abbildung 11 | Hystereseschleifen bei der zyklischen Sehnen-Konditionierung (eigene Abb.)

Wird eine Sehne einer fortlaufenden cyclischen Belastung ausgesetzt verändern sich ihre viskoelastischen Eigenschaften. Nach mehrmaliger Belastung und Entlastung lässt sich beobachten, dass sowohl die zur Dehnung benötigte Kraft, als auch die Hysterese, bis zu einem minimalen Wert, abnimmt. In diesem Zustand ist die Sehne konditioniert und in einem Steady State (Abb. 13 | rote Schleife). Um reproduzierbare Ergebnisse in biomechanischen Versuchen zu erzielen, sollten Messungen in diesem Status durchgeführt werden.

Weitere Eigenschaften der viskoelastischen Verformung sind die Phänomene Kriechen und Relaxation. Wird eine Sehne unter konstanter Spannung σ gehalten, so nimmt die Dehnung ϵ mit der Zeit bis zu ihrem Grenzwert zu (= Kriechen). Wird eine Sehne um eine bestimmte Länge gedehnt und die Dehnung ϵ konstant gehalten, so nimmt die anfängliche Spannung a mit der Zeit bis zu ihrem Grenzwert g ab (= Relaxation) (Abb. 12).

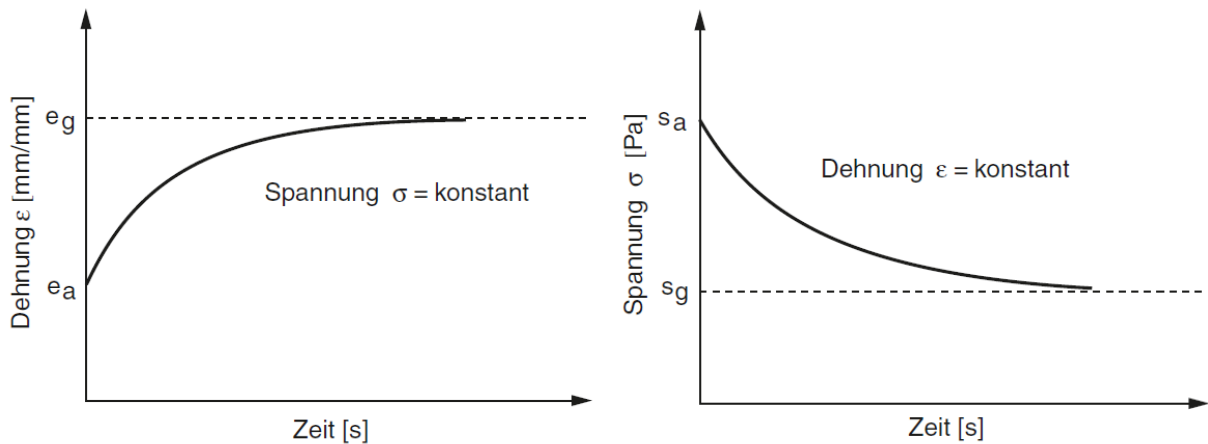


Abbildung 12 | Kriechen (links) und Relaxation (rechts) eines viskoelastischen Materials (Abb. aus [18])

1.4.2. Steifigkeit und Festigkeit

Die Steifigkeit [N/mm] beschreibt den Widerstand, den ein Körper gegen seine Verformung durch eine äußere Kraft leistet. Der Zahlenwert gibt somit an, wie viel Kraft [N] für eine Längenänderung von 1 mm aufgebracht werden muss.

In einem Kraft-Dehnungs-Diagramm entspricht die Steigung des Graphen der Steifigkeit. Bei Sehnen unter Zugbelastung zeigt das Kraft-Dehnungs-Diagramm eine Abhängigkeit der Steifigkeit von der Dehnung. Zuerst ist die Steifigkeit gering und nimmt bis zu einer bestimmten Dehnung exponentiell zu. In diesem Bereich richten sich die kollagenen Fasern zunehmend in Richtung der Kraft aus und leisten wenig Widerstand. Anschließend folgt ein nahezu linearer Anstieg mit konstanter Steifigkeit, der sich bis kurz vor der Zerstörung der Sehne fortsetzen würde (Abb. 13). Steifigkeit und Dehnbarkeit korrelieren dementsprechend negativ miteinander. [18, 19]

Die Festigkeit (Force at failure, maximale Ausreißkraft) ist die Zugspannung in Newton [N] unmittelbar vor Versagen der Sehne und somit ein Maß für die ertragbare Belastung. Da nicht alle Fasern der Sehne bei gleicher Dehnung gleich stark belastet werden, erfolgt der Riss häufig in Stufen. Im Beispiel (Abb. 14) reißt die Sehne partiell bei etwa 16 N und einer Dehnung von 1,9 mm. Erst bei einer Dehnung von 2,1 mm reißt die Sehne vollständig, die Kraft geht gegen 0 und es ist keine Kraftübertragung mehr möglich. [18, 19]

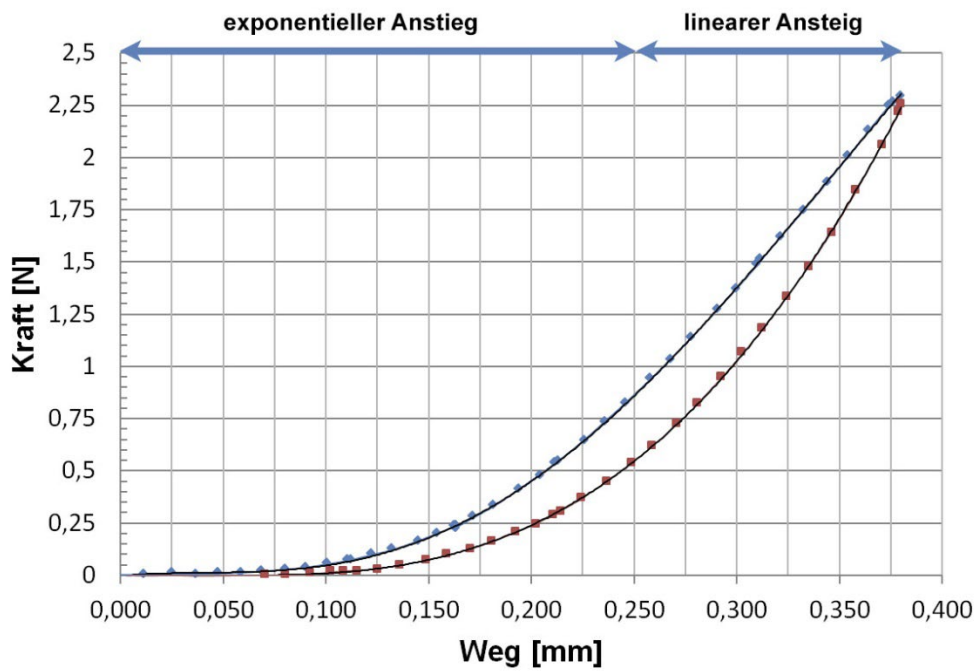


Abbildung 13 | Kraft-Dehnungs-Diagramm zur Bestimmung der Steifigkeit
(Anpannung = blau, Relaxation = rot | eigene Abb.)

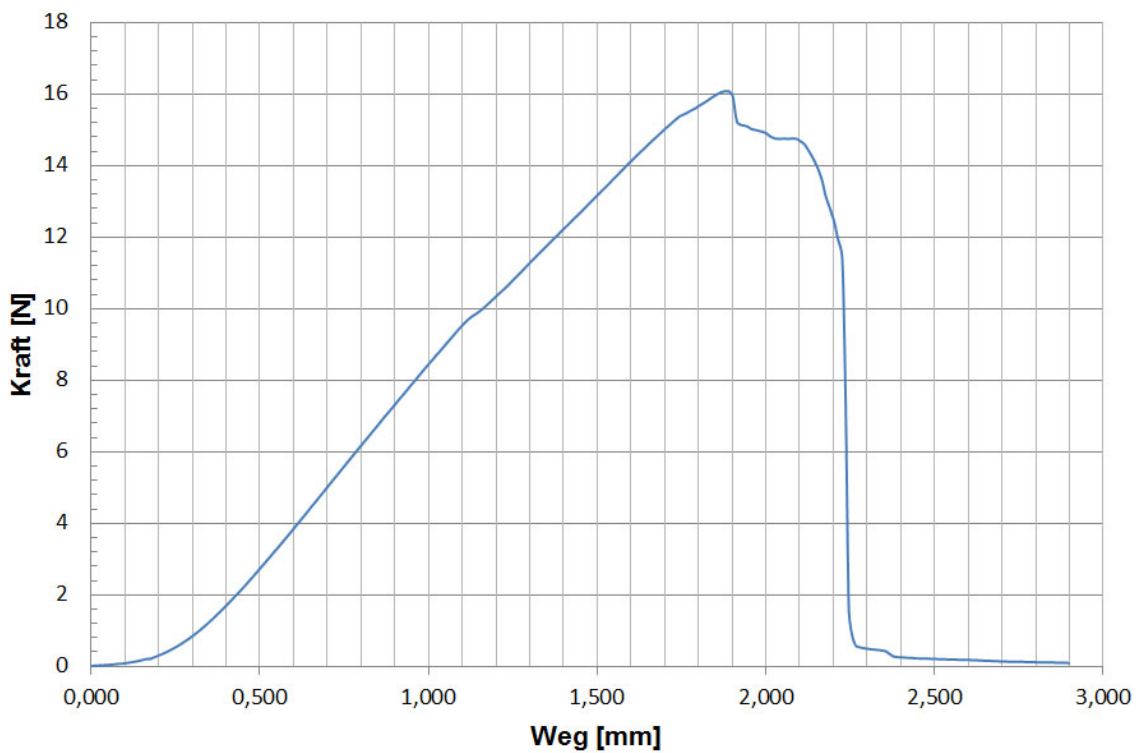


Abbildung 14 | Kraft-Dehnungs-Diagramm zur Bestimmung der Festigkeit (eigene Abb.)

1.5. Die Rotatorenmanschettenruptur

1.5.1. Definitionen

Die Rotatorenmanschettenruptur ist definiert als eine partielle oder komplette Kontinuitätsunterbrechung einer oder mehrerer Sehnen der Rotatorenmanschette bzw. des Sehnenspiegels.

Eine Massenruptur beschreibt eine Ausdehnung der Ruptur > 5 cm in anterior-posteriorer Richtung bzw. die Komplettruptur von ≥ 2 Sehnen. Bei einer Humeruskopfmigration von $> 50\%$ und fettiger Infiltration der Rotatorenmanschette wird die Massenruptur als irreparable Ruptur eingeschätzt. Tritt zusätzlich eine Omarthrose auf, spricht man von einer Defektarthropathie (Cuff-tear-Arthropathie). [2, 11]

1.5.2. Epidemiologie

Tempelhof et al. [20] untersuchten 411 klinisch unauffällige Probanden mittels Ultraschall auf komplette RM-Rupturen. Sie konnten eine altersabhängige Zunahme der Prävalenz aufzeigen und ließen die Existenz einer hohen Dunkelziffer an asymptomatischen Rupturen erkennen (Tab. 2). Es konnte eine Tendenz zum häufigeren Auftreten von Rupturen beim weiblichen Geschlecht sowie am dominanten Arm beobachtet werden, allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

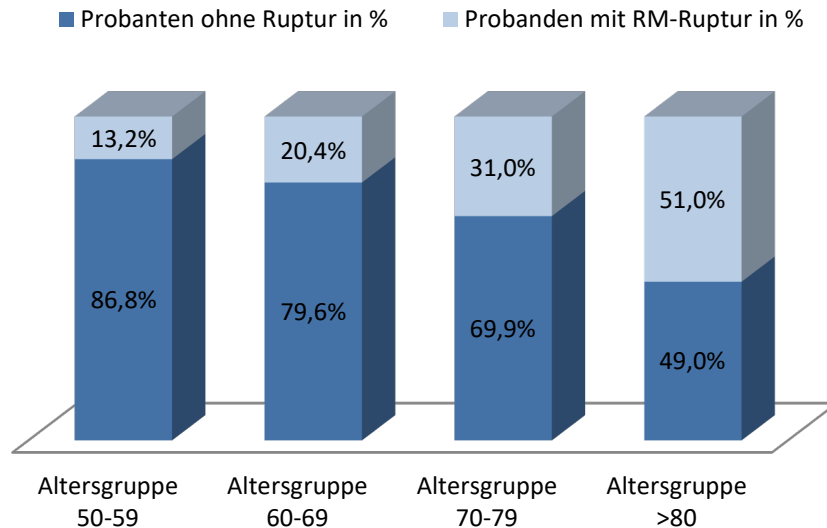


Abbildung 15 | Studienergebnisse nach Tempelhof et al. [20] (eigene Abb.)

Die mit steigendem Lebensalter zunehmende Prävalenz konnte auch in großen humanen Kadaverstudien von Lehman et al. [21] sowie Ogata et al. [22] bestätigt werden.

Der Blick auf die Diagnosedaten (nach ICD-10-GM) des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2014 [23] veranschaulicht die altersspezifische Inzidenz der atraumatischen (M75.1) und traumatischen (S46.0) RM-Rupturen in Deutschland die zu einer Hospitalisierung führten.

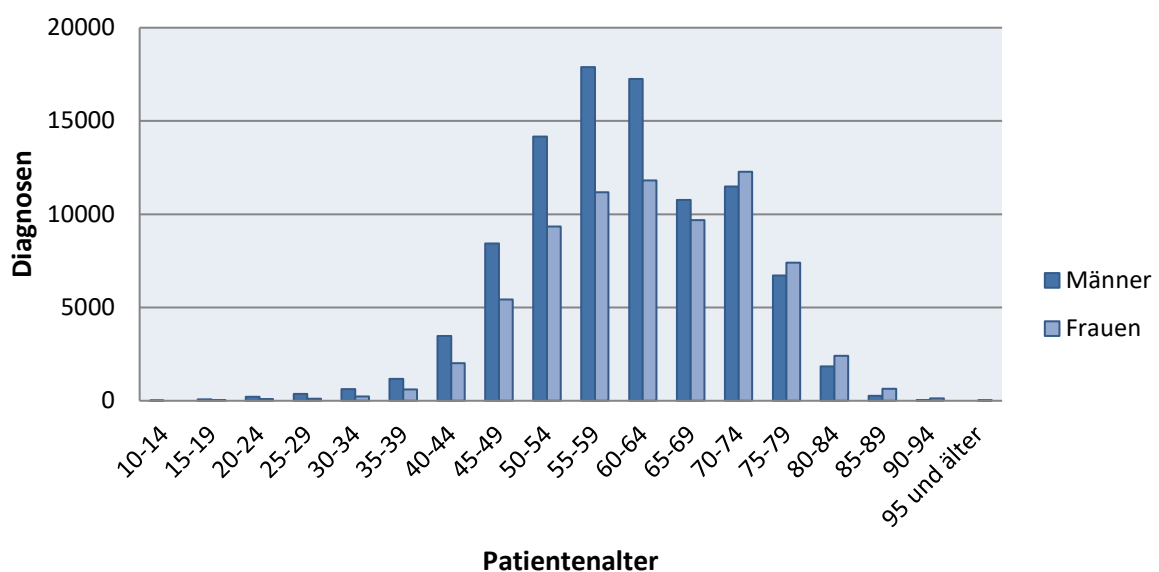


Abbildung 16 | Häufigkeitsverteilung von atraumatischen (M75.1) Läsion der Rotatorenmanschette (nach [24]; eigene Abb.)

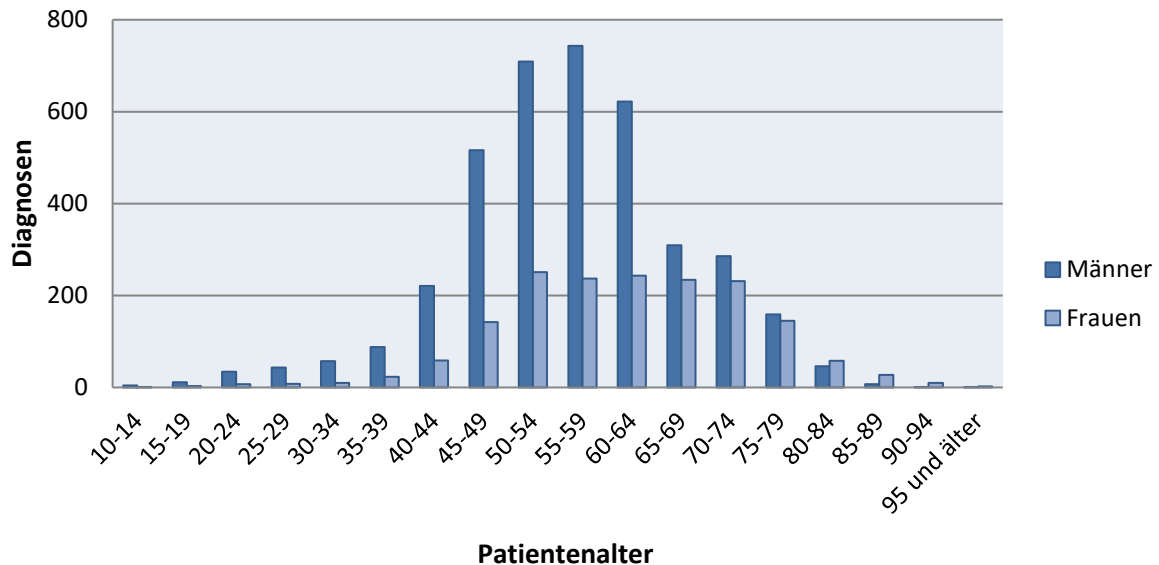


Abbildung 17 | Häufigkeitsverteilung von traumatischen (S46.0) Verletzung der Muskeln und der Sehnen der Rotatorenmanschette (nach [25]; eigene Abb.)

1.5.3. Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen und die Entstehung von Pathologien der Rotatorenmanschette sind multifaktoriell und werden noch immer kontrovers diskutiert, können aber weitgehend auf chronische Degeneration, Trauma oder ein Zusammenwirken der Beiden eingegrenzt werden [26].

Als Ursachen für traumatische Rupturen kommen alle Verletzungsmuster mit schulterluxierender Komponente in Frage. Typische Verletzungsmechanismen sind z.B. ein Sturz auf den ausgestreckten Arm oder das plötzliche Auffangen einer schweren Last. Dabei wird die RM durch exzentrische Belastung bis zur (Partial-) Ruptur gedehnt oder die Kontinuität der Sehne durch Abscheren am Pfannenrand unterbrochen. Bei Patienten unter 32 Jahren lässt sich nach einer Schulterluxation in etwa 25 % der Fälle eine Partialruptur finden, bei den über 40-jährigen sind es bis zu 70 %. Ebenso ist es bei älteren Patienten möglich, dass leichte Traumata bereits bestehende degenerative Defekte vergrößern bzw. klinisch manifest werden lassen. [2, 27]

Der starke Anstieg der Prävalenz von RM-Defekten mit zunehmendem Patientenalter legt einen Zusammenhang mit chronisch-degenerativen Prozessen nahe. Veränderungen der Sehne können dabei von äußeren (extrinsischen) oder inneren

(intrinsischen) Faktoren ausgehen. Zu den extrinsischen Faktoren zählen u.a. die Morphologie des Akromions, das Vorhandensein eines Os acromiale oder eines Akromionsporns. Bigliani et al. griffen die Überlegung von Charles S. Neer auf, wonach RM-Defekte durch Einklemmen bzw. Platzmangel unter dem Akromion (sog. Impingement) und dem darauf folgendem Aufreiben der Rotatorenmanschette ihre Ursache haben. Sie konnten drei grundlegende Akromion-Typen anhand der Morphologie unterscheiden, welche mit der Inzidenz von vollständigen RM-Rupturen in direkter Korrelation stehen. Es wurden der Typ I mit flacher dorsoventraler Akromionunterfläche (Inzidenz: 3%), Typ II mit gekrümmter (29,9%) und Typ III mit hakenförmiger Unterfläche (69,8%) definiert. In wie fern ein kausaler Zusammenhang zur Inzidenz von RM-Rupturen besteht ist jedoch bis heute umstritten. Ein weiterer morphologischer Faktor ist der kritische Schulterwinkel (CSA, critical shoulder angle). Der Winkel zwischen der Glenoidebene sowie der Verbindung zwischen inferioren Glenoidpol und dem lateralen Ende des Akromion gemessen und stellt bei erhöhten Werten ein Risikofaktor für RM-Rupturen dar. [14, 28-30]

Zu den intrinsischen Faktoren zählen u.a. Hypovaskularität, chronische Überbelastung und altersabhängige Degeneration. Die schlechte Durchblutung, speziell der kritischen Zone, wird durch Nikotinabusus und Diabetes mellitus weiter gemindert. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Alter zunehmend degenerative Prozesse in Form von fettiger Infiltration, Desorganisation der Kollagenstruktur, mukoide Verquellung und Mikrokalzifikationen auftreten. Welche dieser Vorgänge pathologisch sind oder einer normalen Alterung entsprechen, bleibt ebenfalls strittig. [12, 14, 26, 31]

Wird die Sehne durch traumatische oder degenerative Prozesse geschädigt, beginnt ein RM-Defekt makroskopisch meistens gelenkseitig oder intratendinös als partieller Defekt, seltener bursaseitig. Bei chronischen Defekten ist der SSP in ca. 95 %, der ISP in 30 - 60 % und der SSC in ca. 10 – 20 % der Fälle beteiligt. Etwa 50 % der Defekte sind auf den SSP beschränkt und gehen in der Mehrzahl von der stark beanspruchten ventralen Vorderkante, nahe der LBS, aus. Schreitet die Sehndegeneration fort kann aus einer inkompletten eine komplette Ruptur entstehen. Schließlich können die Zugkräfte der RM-Muskeln die Rupturränder

weiter aufdehnen und den Defekt vergrößern. Retrahiert der Sehnenstumpf, kann er das Lig. coracohumerale nach medial mitziehen und so den Halteapparat der LBS, den Bizepssehnen-Pulley, schädigen. Wird die LBS oberhalb des Sulcus bicipitalis instabil spricht man von einer sog. Pulley-Läsion. Durch Zug des M. deltoideus migriert der Humeruskopf nach kranial und die LBS kann durch den subakromialen Kontakt bis zur Ruptur geschädigt werden. Durch die persistierend gestörte Kinematik nimmt der Gelenkknorpel des Humeruskopfes auf Dauer Schaden und es entwickelt sich eine sekundäre Omarthrose. Die Destruktion der Gelenkflächen als Folge eines RM-Defektes wird auch als Defektarthropathie bezeichnet. [2, 12, 31, 32]

1.5.4. Klinische Symptomatik

Bei der hohen Zahl asymptomatischer Patienten mit RM-Defekt, nach Yamamoto et al. etwa 66 % der Patienten mit vollständiger Ruptur, ist bis heute nicht eindeutig geklärt wann eine Ruptur für den Patienten symptomatisch wird [33]. Burkhart et al. postulierte das sog. „Rotator cable“ (Abb. 18), ein kapsulotendinöses Ligament, welches von der LBS bis zum inferioren Rand des ISP die Rotatorenmanschette verstärkt und wie bei einer Hängebrücke zu einer Lastverteilung führt. Sind sowohl das Rotator cable intakt, als auch die Force-Couples im Gleichgewicht, kann der RM-Defekt biomechanisch kompensiert und symptomarm bzw. asymptomatisch bleiben. [7, 12, 34]

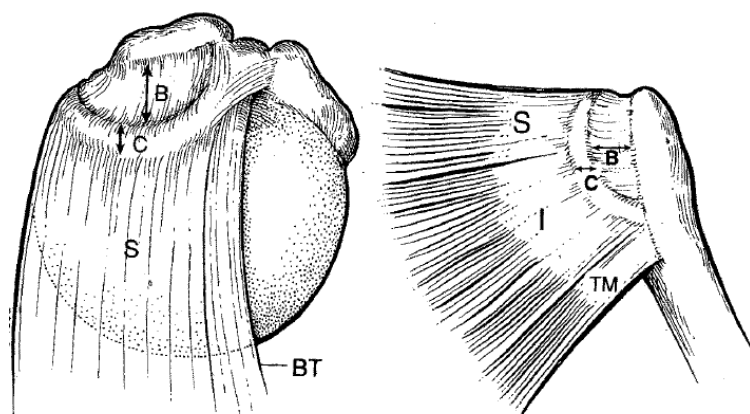


Abbildung 18 | Superiore u. posteriore Ansicht des Rotator cable (C) mit Rotator crescent (B), SSP (S), ISP (I), LBS (BT) und TM (Abb. aus [34])

Sucht der Patient den Arzt auf, nimmt die standardisierte klinische Untersuchung (Anamnese, Inspektion, Palpation, Funktionsprüfung) trotz moderner bildgebender

Verfahren weiterhin eine entscheidende Rolle ein. Werden die Techniken standardisiert durchgeführt und bewertet, kann i.d.R. bereits klinisch eine korrekte Diagnose gestellt werden. [35]

Die klinische Präsentation symptomatischer RM-Defekte hängt häufig mit deren Lokalisation und Ausdehnung zusammen. Allerdings dürfen aus dem Befund der klinischen Untersuchung keine Schlüsse auf die Defektgröße gezogen werden. Zwischen beiden besteht häufig eine inverse Korrelation und so können kleine bursaseitige Partiailläsionen sehr schmerzhaft sein, während eine Massenruptur über Jahre klinisch inapparent verlaufen kann. [35]

Eine zielgerichtete Anamnese gibt in der Regel die ersten Hinweise auf die zugrunde liegende Pathologie. Wie bereits im Kapitel Epidemiologie erwähnt, sind die meisten Patienten mit RM-Rupturen älter als 40 Jahre. Ein adäquates Trauma ist häufig nicht rememberlich. Eine Ausnahme davon sind jüngere Patienten, bei welchen vor allem Defekte durch Instabilität und / oder Trauma im Vordergrund stehen, sowie ältere Patienten nach Sturz auf den ausgestreckten Arm. Liegt kein Trauma zugrunde wird gehäuft von einer über Monate und Jahre langsam progredienten Symptomatik berichtet. Typisch ist eine schmerzhafte Armhebung (Ante- u. Retroversion, Abduktion) und muskuläre Ermüdbarkeit, welche mit Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten und Überkopfarbeiten (z. B. Kaffeekanne anheben, Mantel anziehen, Haare kämmen) einhergehen. Häufig treten Nachtschmerzen, vor allem beim Liegen auf der betroffenen Seite, auf. Bei fortgeschrittenen Defekten oder nach einem Trauma können Patienten von einem massiven Funktionsverlust bzw. Ausfall der aktiven Abduktion, bei freier passiver Beweglichkeit, berichten (sog. Pseudoparalyse, Abb. 19). [9]



Abbildung 19 | Pseudoparalyse bei ausgedehntem SSP-Defekt mit Störung im scapulo-humeralen Rhythmus (Bild aus [9])

Inspektorisch und palpatorisch kann durch einen hyperten verkürzten M. trapezius ein ipsilateraler Schulterhochstand auffallen. Für eine ausgeprägte Muskelatrophie von SSP und ISP sprechen eingesunkene Supra- und Infraspinatusgruben. Der Deltamuskel ist nur selten deutlich atroph. Druckschmerzen können am ehesten an den Sehnenansätzen am Tub. majus und Tub. minus, im Sulcus intertubercularis, am unteren Akromionrand sowie am AC-Gelenk ausgelöst werden.

Zu Beginn der Funktionsprüfung wird der Patient zur orientierenden Untersuchung aller Bewegungsrichtungen aufgefordert einen Nacken- und Schürzengriff zu zeigen. Anschließend erfolgt die Messung des aktiven und passiven Bewegungsumfangs nach der Neutral-Null-Methode. Dabei lässt sich häufig bei aktiver Abduktion eine Störung des scapulo-humeralen Rhythmus beobachten, bei welchem die Scapula zur Kompensation des RM-Defektes sehr früh außenrotiert und die Armpositionierung übernimmt. Die glenohumerale Bewegung setzt erst verzögert ein. Kann die Abduktion fortgeführt werden, treten die verletzten Sehnenstrukturen mit dem Fornix humeri in Kontakt und können Schmerzen zwischen 50° - 120° Abduktion verursachen (sog. Painful arc). Der Painful arc kann auch als aktiver (subacromialer) Impingement-Test durchgeführt werden. [9, 12, 35]

Die weitere klinische Untersuchung und Differenzierung beinhaltet Impingement-Tests sowie die Prüfung der einzelnen Muskeln der RM mittels spezifischer Funktionstests. Auf die Durchführung im Seitenvergleich sowie auf Ausweichbewegungen sollte dabei immer geachtet werden. Die Unterscheidung zwischen einem Kraftdefizit bei Ruptur oder schmerzbedingter Abduktionsschwäche bei Impingement-Syndrom ist klinisch häufig problematisch. Zur Differenzierung

bietet sich die diagnostische subacromiale Infiltration mit einem Lokalanästhetikum an. Bei Impingement bedingten Schmerzen bewirkt die Analgesie in vielen Fällen ein Auflösen der schmerzhaften Bewegungseinschränkungen. Bei einer RM-Ruptur ist aufgrund des Kraftdefizits auch unter Analgesie keine relevante Steigerung des Bewegungsausmaßes zu erwarten. [9]

Die Aufmerksamkeit darf aber nicht nur auf das Schultergelenk und die RM beschränkt werden. Differenzialdiagnostisch sollten neurogene, vertebrogenen und vaskulären Schmerzen bedacht werden und vor allem das AC-Gelenk, die HWS sowie der N. medianus (Karpaltunnelsyndrom » Nachtschmerz) in die Untersuchung mit einbezogen werden.

1.5.5. Bildgebende Verfahren

Neben Verifizierung und Erweiterung der klinischen Befunde stellt die radiologische Bildgebung ein wichtiges Instrument zur Therapieplanung dar. Neben genauerer Lokalisation und Ausdehnung des Defekts können Kriterien wie Retraktion der Sehnenenden und fettige Degeneration des Muskels über Möglichkeit bzw. Sinnhaftigkeit einer Rekonstruktion entscheiden. Je nach Fragestellung eignen sich zu diesem Zweck das konventionelle Röntgen, die Sonografie sowie eine MRT.

Das Röntgen der Schulter sollte in 3 Ebenen erfolgen und dient vor allem der Darstellung und dem Ausschluss knöcherner Pathologien.



Abbildung 20 | true a.-p.-
Aufnahme mit Glenoid-
Kopf-Hals-Linie n. Maloney
(Abb. aus [6])

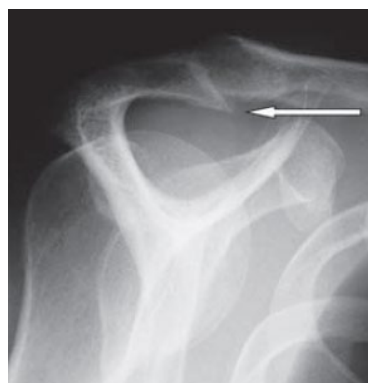


Abbildung 21 | Y-Aufnahme mit
Akromionsporn (Abb. aus [9])



Abbildung 22 | (trans-) axilläre
Aufnahme mit offener
Apophysenfuge (Abb. aus [31])

Die sog. echte oder true antero-posteriore Aufnahme (Abb. 20) ermöglicht den Einblick in den glenohumeralen Gelenkspalt. Weiterhin können Veränderungen des Tub. majus, des Acromions (Einteilung nach Bigliani Typ I-III) sowie am AC-Gelenk beurteilt werden. Aussagen zur Zentrierung des Gelenks können anhand des acromiohumeralen Abstandes (AHA) und der Maloney-Linie getroffen werden. Bei einem Humeruskopfhochstand ist diese sonst gleichmäßige Linie unterbrochen. Beträgt der AHA weniger als 7 mm (normal 7-14 mm) ist von einem massiven RM-Defekt auszugehen und deutet auf schlechtere Ergebnisse nach einer Refixation hin [36]. Die Y - und (Supraspinatus -) Outlet-Aufnahmen von latero-axial (Abb. 21) dienen der Beurteilung des coracoacromialen Bogens bzw. des subacromialen Raumes. Es können Sporne am vorderen Acromion sowie Neigung, Form und Prominenz des Acromions beurteilt werden. Anhand der (trans -) axillären Aufnahme (Abb. 22) kann, neben der Stellung des Humeruskopfes zum Glenoid am sichersten eine metamesoacromiale Apophysenfuge am Akromion (sog. Os acromiale) entdeckt werden, welche häufig mit RM-Defekten einhergeht. [9, 12, 31]

Mit Hilfe der Sonografie lassen sich sowohl inkomplette als auch komplette RM - Defekt nachweisen. Die Sensitivität ist mit der eines MRT vergleichbar und liegt bei kompletten Defekten über 90 % und auch inkomplette Defekte ($> \frac{1}{3}$ der Manschettendicke) lassen sich in ca. 75 % der Fälle korrekt diagnostizieren. Des Weiteren lassen sich auch Veränderungen der Bursa subacromialis, der LBS und der Kontur des Humeruskopfes darstellen. Technisch wird die Untersuchung am besten mit einem 7,5 - Mhz - Linearschallkopf am sitzenden Patienten durchgeführt. Es werden dabei drei Regionen der Schulter (ventral, latero-superior, dorsal) unterschieden welche in jeweils 2 senkrecht zueinander stehenden Ebenen untersucht werden. Ist sowohl eine Form- (Verschmälerung, echofreie Bereiche, Kalibersprünge) als auch eine Strukturveränderung (v.a. echoarm bei Sehndefekt, evtl. echoreich am Rand degenerativer Defekte) nachweisbar, kann ein Sehndefekt angenommen werden. Die Sonografie ist zudem häufig in der Lage, Aussagen über muskuläre Atrophie und Dysfunktion (bei dynamischer Untersuchung), sowie Retraktion der Sehnenstümpfe zu treffen. [9, 12, 31]

Lässt sich ein Defekt nur eingeschränkt sonographisch beurteilen bzw. bestehen spezifischere Fragestellungen ist eine Bildgebung mittels MRT indiziert. Besonders

bei Fragestellungen nach fettiger Degeneration, Atrophie der Muskulatur sowie Retraktion der Sehnenstümpfe ist die MRT anderen Verfahren überlegen. Die Schichtführung erfolgt in den 3 Standardebenen koronar, axial und sagittal. Zeigen sich in der T2-Wichtung eine erhöhte Signalintensität, Flüssigkeitseinlagerungen in der Bursa subacromialis und subdeltoidea sowie eine Retraktion des Muskelbauches kann von einer kompletten Ruptur ausgegangen werden. Signalanhebungen im Verlauf von Sehnen in der T1-Wichtung deuten auf degenerative Veränderungen oder intratendinöse Läsionen hin. [9, 12, 31]

1.5.6. Therapie

1.5.6.1. Konservative Therapie

Grundsätzlich lassen sich operative und nicht-operative Therapieoptionen unterscheiden. Die konservative Therapie ist der Ausgangspunkt fast jeder Behandlung. Bei symptomatischen Defekten stehen eine Linderung der Schmerzsymptomatik und eine Verbesserung des funktionellen Bewegungsausmaßes im Vordergrund. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) zur Analgesie und Entzündungshemmung sind Mittel der Wahl. Bei Bedarf können intraartikuläre bzw. subacromiale Infiltrationen mit Kortikosteroiden unterstützend angewandt werden. Neben den medikamentösen Maßnahmen nimmt die Physiotherapie eine zentrale Rolle ein. Primäre Ziele sind: Kräftigung der Muskulatur (v.a. des M. deltoideus), Verbesserung von Propriozeption und Koordination sowie ADL-Training (activities of daily living, z.B. persönliche Hygiene, Kleidungswechsel, Haushaltsführung, Mobilität). Mit diesen Maßnahmen kann sich die Symptomatik soweit bessern, dass eine Operation vermieden werden kann. Bleibende Funktionsdefizite, v.a. ein fehlendes volles Bewegungsausmaß, sind für Patienten mit niedrigem oder fehlendem Anspruch an ihre Schulter häufig akzeptabel, sollten aber ausführlich im Aufklärungsgespräch erörtert und abgewogen werden. Als Risiko der konservativen Therapie sollte eine mögliche Defektausdehnung sowie Muskelatrophie besprochen werden. [31, 36, 37]

1.5.6.2. Offene und arthroskopische Rekonstruktion

Lässt sich durch konservative Maßnahmen die Schmerzsituation und das Bewegungsausmaß nicht bessern, stehen zur operativen Therapie verschiedene Verfahren zur Verfügung. Die Therapie der Wahl hängt sowohl vom klinischen, radiologischen und intraoperativen Befund, als auch wesentlich vom funktionellen Anspruch des Patienten ab. Euler et al. [36] schlägt folgenden Behandlungsalgorithmus vor:

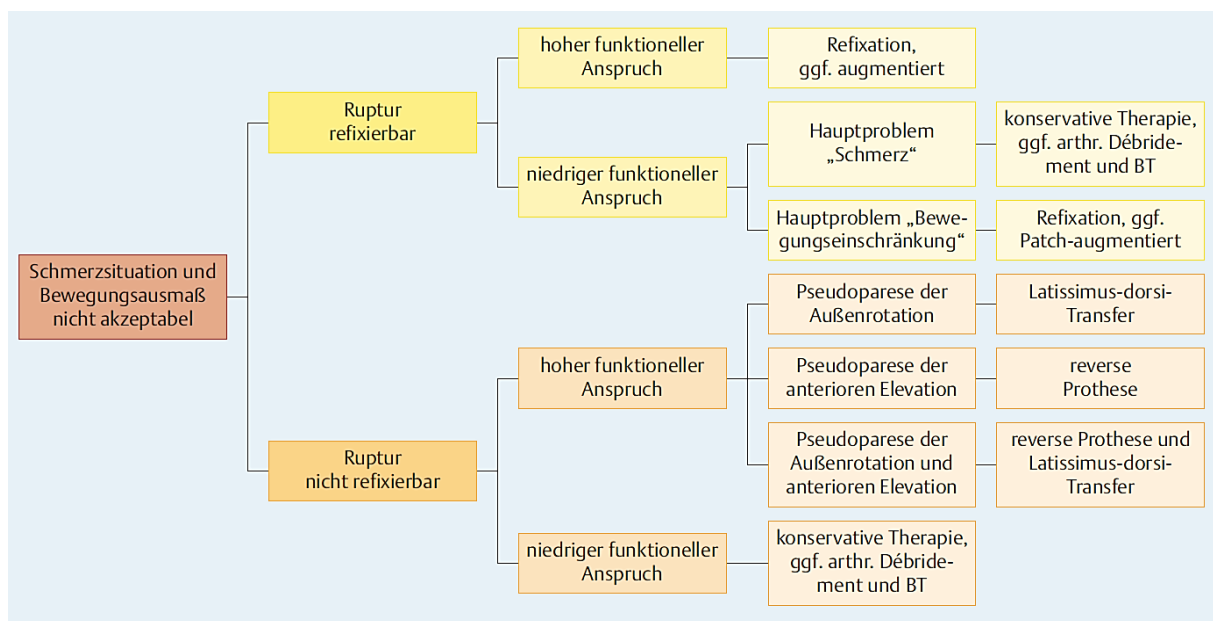


Abbildung 23 | Algorithmus bei nicht akzeptabler klinischer Situation (Abb. aus [36])

Beim arthroskopischen Débridement soll durch Entfernung von entzündeten Kapsel- und Bursaanteilen, der Resektion von Narbensträngen, Osteophyten und Sehnenstümpfen ein möglichst freies Gleiten und Rollen des Humeruskopfes im Gelenk ermöglicht werden. Der Aspekt einer entzündeten Bursa subacromialis zum Zeitpunkt der Operation soll von dieser Arbeit unter anderem mit untersucht werden. Häufig erfolgt das Débridement in Kombination mit einer subakromialen Dekompression (SAD) zur Vergrößerung des AHA sowie einer Tenotomie bzw. Tenodese der oftmals schmerzhaften LBS. Ob eine SAD das klinische Outcome

verbessert, wird in der Literatur, im Gegensatz zu Tenotomie bzw. Tenodese, kritisch bewertet. [31, 36]

Der mögliche Erfolg einer Rekonstruktion wird u.a. anhand der Kriterien AHA, Arthrose, Muskelatrophie und Sehnenretraktion abgeschätzt. Auch der Anspruch sowie die zu erwartende Compliance des Patienten finden Berücksichtigung. Die Refixation der rupturierten Sehne kann sowohl offen („mini-open“) als auch arthroskopisch erfolgen. Die arthroskopische Refixation stellt momentan die Standardmethode dar, obwohl eine Überlegenheit gegenüber der offenen Technik nicht abschließend geklärt ist und kontrovers diskutiert wird. Sowohl das funktionelle Ergebnis als auch die Rerupturrate sind vergleichbar. Allerdings konnten durch die arthroskopische Technik Zugangsmorbidität und postoperative Schmerzen reduziert und die Inzidenz von Schultersteife gesenkt werden. [36, 38]

Für den operativen Erfolg ist neben der Muskelqualität (v.a. Atrophie u. fettige Degeneration) das Vorhandensein von ausreichendem Sehnenmaterial entscheidend. Dieses kann entweder durch Lösen narbiger Verbindungen, einer juxtaglenoidalen Kapsulotomie oder über eine partielle Durchtrennung der Intervalle („interval slide“) zwischen SSP / SSC und SSP / ISP mobilisiert werden. Zur Fixation der Sehne am Footprint werden transossäre Techniken und verschiedene Fadenanker-Systeme und Techniken angewendet. Dabei kann die single-row, double-row und suture-bridge Technik („transossäres Äquivalent“) unterschieden werden. [31, 36]

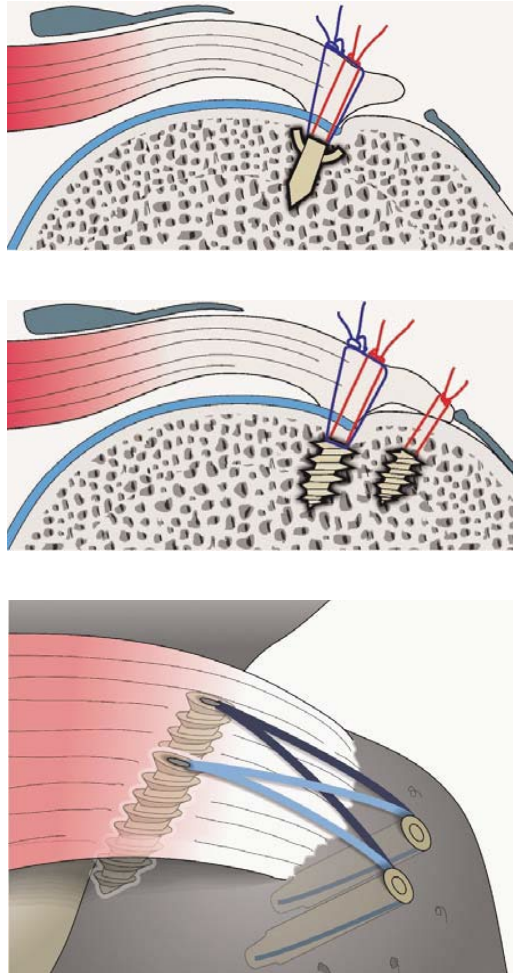


Abbildung 23 | single-row (oben), double-row (Mitte,) suture-bridge (unten) [31]

In biomechanischen Studien zeigte sich eine Überlegenheit der suture-bridge Technik > double - row Technik > single-row Technik. Allerdings relativierten sich die Unterschiede in klinischen Studien teilweise wieder und das Outcome war v.a. bei kleinen Läsionen (< 3cm) vergleichbar. [36, 39, 40]

Reicht die Sehnenqualität bei zufriedenstellender Muskelqualität nicht für eine Refixation aus, so stehen zunehmend mehr Möglichkeiten der Augmentation bzw. Interposition zur Verfügung. Dazu stehen Grafts aus autogenem (z.B. LBS), allogenen (z.B. Fascia lata), xenogenem (z.B. porcine Darmmukosa) sowie synthetischem Gewebe zur Auswahl. Die Grafts können sowohl zur Defektdeckung (= Interposition, „bridging“) als auch zur Verstärkung der rekonstruierten Sehne (= Augmentation) eingesetzt werden. In biomechanischen Studien konnte eine Verbesserung der Versagenslast und Festigkeit gegenüber der einfachen Rekonstruktion gezeigt werden, klinische Langzeitergebnisse stehen aber noch aus.

Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Abstoßungsreaktionen. Ein innovativer Ansatz, den auch diese Arbeit verfolgt, besteht in der biologischen Augmentation. Dazu werden Wachstumsfaktoren, Zytokine oder Stammzellen am Ort der Refixation zwischen Sehne und Knochen appliziert oder mit Grafts kombiniert. Auch hier wird über die bisher zur Verfügung stehenden Ergebnisse kontrovers debattiert und es mangelt an vergleichbaren Studien und Langzeitergebnissen. Trotz der erreichten Fortschritte bleibt die Reruptur als Hauptkomplikation aller Refixationstechniken zunächst bestehen. Patienten sind daher unbedingt über dieses Risiko aufzuklären. [36, 39, 41]

Ist eine vollständige Refixation nicht mehr möglich, besteht die Möglichkeit einer balancierten partiellen Refixation. Die Sehnenränder werden approximiert und nach dem von Burkhardt et al. postuliertem Prinzip der Force couples wird ein Ausgleich der verbleibenden Kraftmomente der RM-Muskulatur und eine Verstärkung des Rotator cable angestrebt. Lässt sich der Defekt auf diese Weise zumindest biomechanisch kompensieren, können daraus gute klinische Ergebnisse resultieren. [7, 34, 36, 42]

1.5.6.3. Muskel-/Sehnentransfer

Vor allem bei (jungen) Patienten ohne wesentliche Arthrose und mit hohem funktionellem Anspruch bietet sich bei irreparablen Rupturen ein Muskel-Sehnentransfer zur Verbesserung von Funktion und Schmerzsymptomatik an. Ziel ist es, ähnlich der partiellen Refixation, ausgeglichene Force couples zu rekonstruieren. Für die häufigen postero-superioren Risse (SSP) wird die Sehne des M. latissimus dorsi scharf am Ansatz vom Knochen gelöst und über den Humeruskopf zum ehemaligen Footprint des SSP gezogen und dort transossär oder mit Fadenankern befestigt (Latissimus - dorsi-Transfer). Antero-superiore Risse (SSC) können analog mit einem Pectoralis-major-Transfer versorgt werden. Die erzielten Ergebnisse bezüglich Schmerz und Funktion sind überwiegend gut. Erfolgt ein kombinierter Sehnentransfer bzw. ein Transfer nach primär gescheiterter RM-Rekonstruktion, zeigen sich häufig nur mäßige bis schlechte Ergebnisse. [31, 36, 38]

1.5.6.4. Inverse Totalendoprothese

Liegt eine irreparable Ruptur mit Pseudoparalyse der Schulter (+ / - Defektarthropathie) vor, kann häufig nur die Implantation einer inversen Schulterprothese ein funktionelles Bewegungsausmaßes über Schulterniveau ermöglichen. Wesentliche Voraussetzung ist ein funktionierender M. deltoideus. Bei der Implantation einer inversen Prothese werden Position von Pfanne und Kopf im Gelenk getauscht und das Drehzentrum des Glenohumeralgelenk medialisiert. Ebenso werden die Vorspannung und der Krafthebel des Deltamuskels verbessert. Der für die Abduktion bzw. Elevation des Armes verbesserte Krafthebel, sowie die durch Vordehnung stärkere Kraftentfaltung des M. deltoideus, ermöglichen so ein akzeptables Bewegungsausmaß über Schulterniveau. Kurz- und mittelfristig lassen sich sehr gute Verbesserungen des funktionellen Bewegungsausmaßes sowie der Schmerzsituation erzielen, die Revisionsrate nach 10 Jahren ist gering. Nach dieser Zeit hat allerdings bei $\frac{2}{3}$ der Patienten sowohl die Zufriedenheit als auch die Funktion deutlich abgenommen und es zeigen sich zunehmend radiologische Veränderungen, welche auf eine drohende Prothesenlockerung hinweisen können. Die Indikation zur inversen Schulterprothese sollte deshalb besonders bei jungen Patienten nur sehr streng gestellt und nach Möglichkeit aufgeschoben werden. [2, 36, 38]

2. Zielsetzung der Arbeit

In den letzten Jahren wurden v.a. die erwähnten arthroskopischen Operationen mit Knochenankern und speziellen Nahttechniken weiterentwickelt und etabliert. Dabei standen lange Zeit überwiegend biomechanische Aspekte der Refixierung im Fokus der Forschung [43, 44]. Kurzfristig werden damit heute gute Resultate in Bezug auf Schmerzreduktion und funktionellem Ergebnis erzielt [45, 46]. Das Mittel- und langfristige Outcome fällt jedoch deutlich unbefriedigender aus. Eine hohe Anzahl an Rerupturen tritt auf. Die Reruptur als Hauptkomplikation nach arthroskopischer Rekonstruktion wird je nach Literatur mit 11 - 57% angegeben [31, 47-53].

Eine unzureichende Versagenslast moderner Refixationstechniken kann für dieses Problem eher nicht verantwortlich gemacht werden. Mit 500 - 600 N ist die zum Ausriss eines Ankers bzw. des Nahtmaterials nötige Kraft deutlich höher als die physiologische Spannung von rund 300 N welche an der zumeist betroffenen Supraspinatussehne erreicht werden kann [41, 54, 55]. Eine Minderung der Rerupturrate durch Entwicklung weiterer Anker- und Nahtsysteme scheint daher nicht Erfolg versprechend [41]. Ein vielverheißender Ansatz ist die Erkenntnis, dass die natürlichen Selbstheilungskräfte des Menschen nicht in der Lage sind die komplexe fibrocartilaginäre Sehneninsertion (Enthese) wiederherzustellen und die biomechanischen Eigenschaften des gebildeten Narbengewebes ungenügend sind [56]. Dieses Bewusstsein hat sich in den letzten Jahren zunehmend etabliert und in der aktuellen Forschung stehen vermehrt die biologischen Aspekte der knöchernen Sehnenintegration und Sehnenqualität im Vordergrund. [36, 39, 57-60]

Viele Studien untersuchten in diesem Sinne den Einfluss von Wachstumsfaktoren, Zytokinen, Plättchenkonzentraten und Pharmatherapeutika zur Modulation und Unterstützung der knöchernen Sehnenheilung. Einzug in den klinischen Alltag hat mittlerweile die Applikation von Thrombozytenkonzentraten (Platelet-Rich-Plasma, PRP) und der darin enthaltenen Wachstumsfaktoren (u.a. TGF- β 1-3, VEGF, PDGF, IGF-1c, IGA-1a, BMP-12, EGF) [61] gehalten. Im Labor konnten teils positive Ergebnisse in Bezug auf die biomechanische sowie histologische Sehnenqualität erzielt werden. Für die klinische Anwendung konnte allerdings bis heute kein sicherer Wirknachweis erbracht werden [62]. Limitierend für die zukünftige klinische

Anwendung ist zusätzlich die komplexe, zeitintensive und kostspielige Gewinnung und Kultivierung der jeweiligen Zellen oder Substanzen. Ebenso stellen sich bisher ungelöste Fragen zum Applikationsverfahren, dem Timing der Applikation und der korrekten Dosierung der über 1500 Zytokine welche am Heilungsprozess beteiligt sind [63].

Mehrere Studien u.a. von Song et al., Utsunomiya et al. und Lhee et al. konnten zeigen, dass mesenchymale Stammzellen sowie Wachstumsfaktoren im subacromialen Bursagewebe vorhanden sind [60, 64-67]. Diese anerkannte Quelle von MSCs ist bei der operativen Rekonstruktion von Rotatorenmanschetten zudem leicht zugänglich. Aus diesem Gedanken heraus entwickelten wir unsere Hypothese, dass die bei RM-Rekonstruktion im OP-Situs vorhandenen Stammzellen und Wachstumsfaktoren der Bursa subacromialis in Form eines Bursa-Patches zu einer höherwertigeren biomechanischen Einheilung führen können. Im Rahmen dessen sollte zusätzlich der Einfluss der zum Zeitpunkt der Operation häufig inflammatorisch veränderten Bursa subacromialis auf die Rekonstruktion untersucht werden. Zur weiteren Exploration eines möglichst sensitiven Tiermodells wurden die Nachuntersuchungen nach 6 Wochen sowie ergänzend nach 7 Wochen Heildauer durchgeführt.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Durch das Annähen eines Bursa-Patches an die Nahtstelle der Sehne des M. supraspinatus kann eine qualitativ höherwertige biomechanische Einheilung der Sehne im Vergleich zur alleinigen Naht erzielt werden.
2. Ein inflammatorisch veränderter Bursa-Patch hat Auswirkungen auf die Sehnenheilung.
3. Eine sich unterscheidende Einheilzeit von 6 oder 7 Wochen hat Auswirkungen auf die Sehnenheilung.

Die Nullhypothese lautete, dass durch Aufnähen eines Bursa-Patches und variabler Heildauer keine biomechanisch messbaren Unterschiede zur Kontrollgruppe bestehen.

Hauptzielgröße war die Kraft (Festigkeit = Force at failure) welche benötigt wurde, ein Versagen der Sehne, der Sehnennaht, des Sehnen-Knochen-Übergangs oder

des Knochens zu bewirken. Zusätzlich wurden die biomechanischen Parameter Sehnensteifigkeit und Viskoelastizität berechnet.

Diese Dissertation beschäftigte sich ausschließlich mit der biomechanischen Analyse der gewonnenen Präparate. Die histologische Aufarbeitung ist Gegenstand einer weiteren Arbeit.

Da sich vor allem die biomechanische Komponente dieser Studie nicht in vitro untersuchen ließ, war ein Versuch am Tiermodell unerlässlich. Aufgrund der makroskopisch nicht vorhandenen Bursa subacromialis im Rattenmodell, wurde die Bursa achillea verwendet. Stammzellen und Wachstumsfaktoren in der Bursa achillea von Ratten konnten in Vorversuchen unserer Arbeitsgruppe nachgewiesen werden [68].

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und biometrische Planung

Die Versuchstiere wurden randomisiert folgenden Gruppen zugeteilt:

Gruppe 1: Sehnennaht mit Bursa-Patch (Experimentalgruppe B)

- 6-wöchige Heildauer: B6
- 7-wöchige Heildauer: B7

Gruppe 2: Sehnennaht mit entzündetem Bursa-Patch (Experimentalgruppe ZyB)

- 6-wöchige Heildauer: ZyB6
- 7-wöchige Heildauer: ZyB7

Gruppe 3: Sehnennaht ohne Bursa-Patch (Kontrollgruppe, K)

- 6-wöchige Heildauer: K6
- 7-wöchige Heildauer: K7

Unsere Hauptzielgröße war die erforderliche Kraft zum Ausreißen der Supraspinatussehne aus dem Humeruskopf in der biomechanischen Prüfung. In früheren Tierversuchen betrug die erforderliche Kraft in der Kontrollgruppe der operierten Tiere $15,7 \pm 4,0$ N. Auf der nicht operierten Seite lag die Ausreißkraft bei 20,3 N [69]. Die in unserem Versuch zu detektierende Differenz soll mit einer Power von 80 % ($1-\beta$) 2,5 N betragen. Dies entspricht etwa der Hälfte des Unterschiedes an notwendiger Kraft zwischen operierter und nicht operierter Seite. Das Signifikanzniveau wird auf $\alpha = 5\%$ festgelegt.

Bei einer angesetzten Standardabweichung von 4 N ist das Ergebnis der Fallzahlberechnung 60 Ratten pro Gruppe (je 30 pro Gruppe mit 6 - bzw. 7 - wöchiger Heildauer). Bei Berücksichtigung einer Ausfallrate von 5 % wird im Tierversuchsantrag die Anzahl der Ratten um 4 auf 64 pro Gruppe erhöht und somit $n = 192$ als benötigte Gesamtzahl für den biomechanischen Teil beantragt. Die Anzahl der benötigten Ratten für die histologischen Untersuchungen wurde,

basierend auf Erfahrungswerten aus vorhergehenden Versuchen der Arbeitsgruppe, auf $n = 30$ (incl. 6 Reservetiere) festgelegt. Die Reserve von insgesamt 12 Tieren soll bei unerwarteten Todesfällen (v.a. perioperativ bzw. in der Tierhaltung) in Anspruch genommen werden.

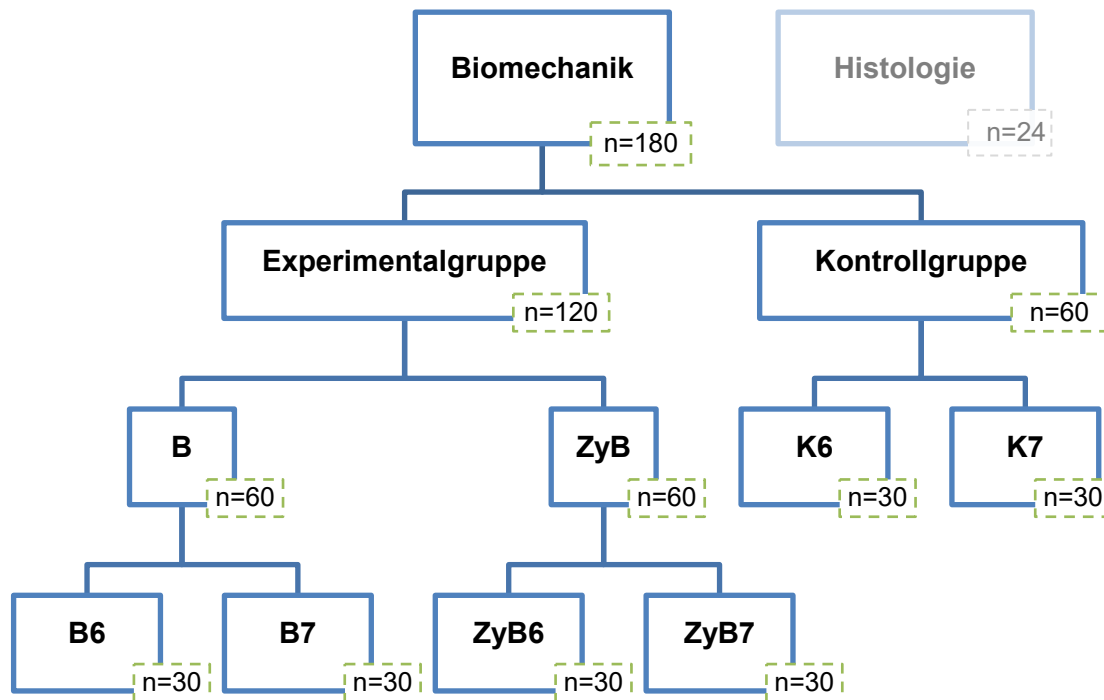


Abbildung 24 | Versuchsgruppen und biometrischen Planung (exkl. Reservetiere)

3.2. Tiere und Tierhaltung

Die Versuche (Biomechanik + Histologie) wurden an 204 weiblichen Ratten des Stamms Sprague Dawley (Charles River Deutschland GmbH) durchgeführt. Da männliche Tiere in der Käfighaltung aggressiver reagieren und das Geschlecht der Tiere für unseren Versuch unerheblich ist, wurden ausschließlich weibliche Tiere ausgewählt. Die Tierhaltung erfolgte im Walter Brendel Zentrum der LMU München nach speziellen Hygienebedingungen (FELASA erweitert, [70]) in Käfigen vom Typ IV R. Der Zugang zu Wasser und Futter war ad libitum.

Um eine Gewöhnung an die veränderten Umweltbedingungen und Erholung vom Transportstress zu ermöglichen, wurden die Tiere frühestens 7 Tage nach Anlieferung in den Versuch genommen.

3.3. Anästhesie- und Operationsmethoden

3.3.1. Zymosan A Injektion

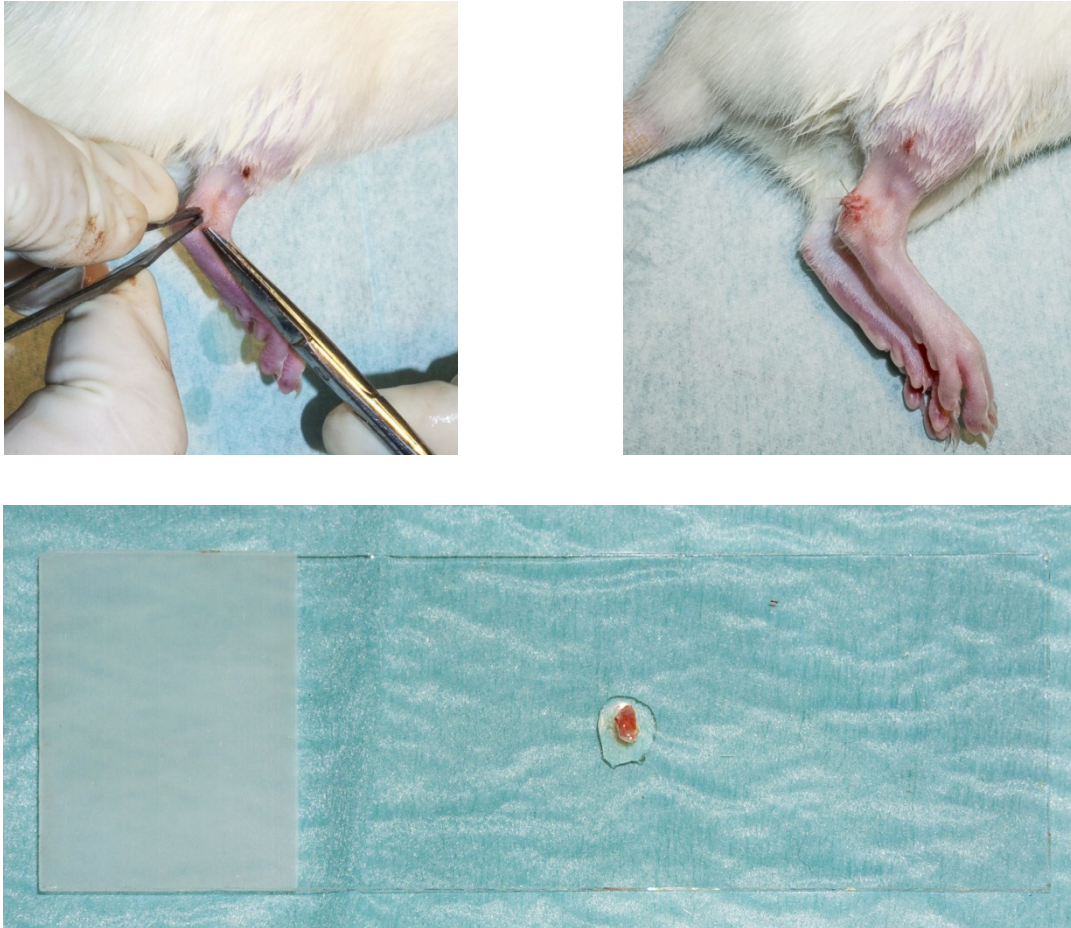
Die Injektion von Zymosan A (Sigma-Aldrich, Darmstadt, Deutschland) zur Inflammation der Bursa achillea erfolgte eine Woche vor der eigentlichen Operation. Um eine treffsichere und zuverlässige Injektion zu gewährleisten, musste aufgrund der Agilität der Tiere eine Kurznarkose durchgeführt werden. Zur Narkoseeinleitung wurden die Tiere in eine mit Isofluran 1,5 Vol. % (Baxter Inc., Illinois, USA) geflutete (2 l / min) Narkosebox gegeben. Die Tiere wurden mit einer Ohrmarkierung versehen, rasiert und nach Desinfektion mit Cutasept® F (BODE Chemie GmbH, Hamburg, Deutschland) erfolgte die Infiltration der ipsilateralen Bursa achillea mit 6,25 µg / kg KGW Zymosan A.

3.3.2. Anästhesiemethode

Die Narkoseeinleitung wurde analog der Kurznarkose durchgeführt. Anschließend erfolgte die Injektion von Esketaminhydrochlorid i. m. (50 mg / kg KGW; Pfizer Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland) zur suffizienten Analgesie in den ipsilateralen Hinterlauf. Die Fortführung der Narkose erfolgte mit Isofluran. Zur Aspirationsprophylaxe wurde auf eine Lagerung mit erhöhtem Oberkörper geachtet, die Augen mit Bepanthen® (Bayer AG, Berlin, Deutschland) Augensalbe vor dem Austrocknen geschützt. Zusätzlich wurden die Tiere gewogen.

3.3.3. Operationsmethode

Alle Operationen erfolgten durch einen Operateur unter sterilen Bedingungen und in Linksseitenlage der Tiere. Nach Rasur und Desinfektion der oberen und unteren rechten Extremität erfolgt bei Tieren der Gruppe B und ZyB eine etwa 0,5 cm lange Hautinzision entlang der rechten Achillessehne und die Freilegung der Bursa achillea. Nach Präparation und Entnahme der Bursa wurde die Wunde mit resorbierbarem 4-0 Fäden (ETHICON® Vicryl 4-0, Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Deutschland) verschlossen (Abb. 26).



**Abbildung 25 | Oben: Vor Entnahme der Bursa achillea und nach Wundverschluss
Unten: Bursa-Patch auf Objektträger**

Es folgte die 2,5 cm lange Hautinzision über dem Glenohumeralgelenk. Nach Darstellung des M. deltoideus wurde dieser in Faserrichtung gespalten. Die Clavicula wurde nahe des AC-Gelenk durchtrennt um Zugang zur Supraspinatussehne zu bekommen. Nach schonender Freilegung der Sehne wurde das distale Ende knochenah mit einer Mason-Allen Naht (ETHICON® Prolene 5-0, doppelt armiert; Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Deutschland) zur späteren Refixation versehen und die Sehne scharf vom Tuberculum majus abgelöst (Abb. 27).

Zur Vorbereitung der transossären Refixation wurden zwei 0,5 mm starke Bohrkanäle in das Tuberculum majus gebohrt (PROXXON Mikromot 50/E; PROXXON S.A., Wecker, Luxemburg). Bei Tieren der Gruppe B und ZyB erfolgte als nächster Schritt die Auffädung der entnommenen Bursa achillea mit der Nadel des Fadens der armierten Supraspinatussehne. Die beiden Nahtenden wurden anschließend durch die transossären Bohrkanäle geführt. Durch das Verknoten der

Fäden kam der Bursa-Patch zwischen Sehnenende und anatomischem Footprint der Sehne am Tuberculum majus zum Liegen. Der Wundverschluss erfolgte mit subcutanen und cutanen Nähten. In der Kontrollgruppe folgte die Operation bis auf Entnahme und Aufnähen des Bursa-Patches demselben Ablauf.

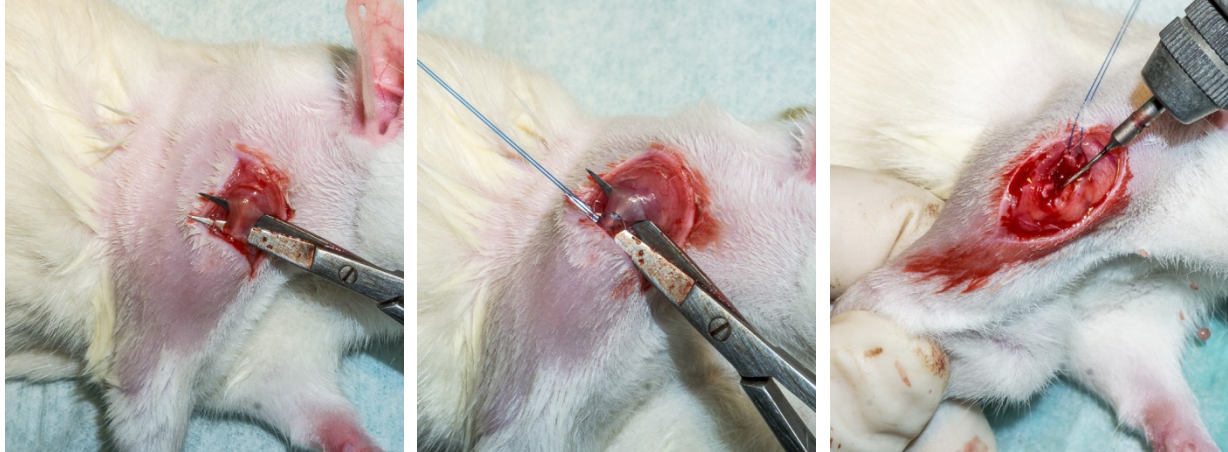


Abbildung 26 | v.l.n.r: Präparation und Armieren der Supraspinatussehne; Setzen der Bohrkanäle

Postoperativ erfolgte die Aufwachphase getrennt von wachen bzw. noch nicht operierten Artgenossen in einer separaten und mit 30 °C temperierten Box. Zur Infektionsprophylaxe wurde Enrofloxacin (Bayer AG, Berlin, Deutschland) als orale Antibiose in das Trinkwasser gegeben. Die Tiere erhielten unmittelbar postoperativ sowie nach 6 und 12 Stunden Buprenorphin (0,05 mg/kg KGW; Indivior EU Ltd., Berkshire, UK) subkutan zur Analgesie.

3.4. Tötung und Probenentnahme

Bei Tieren, deren Sehnen- / Knocheninterface biomechanisch untersucht wurde, erfolgte die Tötung nach sechs bzw. sieben Wochen, in der histologischen Gruppe nach einer sowie nach sieben Wochen.

Die Tötung der Tiere wurde in der Narkosebox mittels einer Isofluran-Überdosierung durchgeführt. Nach Rasur der oberen rechten Extremität wurde der Humeruskopf über den primären Zugang dargestellt und der Schnitt bis zum Ellenbogengelenk erweitert. Der Humerus wurde anschließend sowohl proximal als auch distal exartikuliert und anhaftende Weichteile wurden bis auf den M. supraspinatus abpräpariert. Der M. supraspinatus wurde stumpf aus der Fossa supraspinata gelöst.

Nach Waschen der Präparate in PBS-Lösung (phosphatgepufferte Salzlösung; pH 7,4) wurden diese bei -20 °C tiefgefroren und bis zur biomechanischen Prüfung aufbewahrt.

Für Vorversuche und Testläufe der biomechanischen Prüfung wurden zusätzlich Präparate aus der kontralateralen, nicht operierten, Schulter entnommen.

3.5. Biomechanische Prüfung

3.5.1. Versuchsaufbau

Der folgende Versuchsaufbau basiert auf den Untersuchungen von Galatz et al. [71] sowie Ficklscherer et al. [69, 72]. Ziel war die Messung der maximalen Ausreißkraft und Berechnung der Viskoelastizität sowie Steifigkeit der Supraspinatussehnen.

Die tiefgefrorenen Präparate wurden bei Raumtemperatur aufgetaut. Um ein Austrocknen zu verhindern, wurden die Präparate während des Auftauens und vor den Messungen in feuchten Kompressen (NaCl 0,9 %) gelagert.

Alle Messungen fanden an einer Zugprüfmaschine vom Typ Zwick / Roell® Z010 (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) statt. Zur Registrierung der aufgewendeten Kraft wurde als Sensor ein Transducer vom Typ Zwick / Roell® Z6FD1 mit einem Messbereich von 0,4 - 100 N und einer Messungengenauigkeit von 0,2 % verwendet.

Die aufgetauten Präparate wurden in speziell für diesen Versuchsaufbau gefertigten Aluminium-Zylindern eingebettet. Dazu wurde aus RenCast® FC 52/53 Isocyanate und RenCast® FC 53 Polyol (OBO-Werke GmbH, Stadthagen, Deutschland) das Gießharz Polyurethan im Massenverhältnis 1:1 angerührt und der am Boden verschlossene Zylinder damit aufgefüllt.

Der Humerus der Präparate wurde bis zu seinem Collum chirurgicum humeri senkrecht im Polyurethan eingelassen. Diese Methode wurde gewählt um Hebelkräfte auf den Humerusschaft und somit das Risiko einer proximalen Fraktur zu minimieren. Um ein stabiles Einbetten der Humeri zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, dass keine Weichteile distal des Collum chirurgicum humeri vorhanden sind und bei Bedarf sorgfältig mit dem Skalpell abpräpariert.



Abbildung 27 | Präparat vor dem Einbetten (links) und eingebettet mit entferntem Muskelbauch (rechts)

Nach Aushärten des Polyurethans konnte der Muskelbauch des M. supraspinatus mithilfe eines Vicryl-Fadens von der Sehne abgezogen werden. Die nun freiliegende Sehne wurde ansatznah in den Klemmen des Transducers befestigt. Um ein Herausrutschen aus den Klemmen zu verhindern wurden diese auf den Innenseiten mit Schleifpapier belegt und die Sehne zusätzlich mit Cyanacrylat (Pattex® Ultra Gel, Henkel AG & Co. KGaA, Düsseldorf, Deutschland) fixiert. Der Zylinder und der Transducer wurden senkrecht zueinander positioniert. So konnte, vergleichbar zu den physiologischen Verhältnissen, ein Zug an der Sehne im 90° Winkel zur Humeruslängsachse simuliert werden.

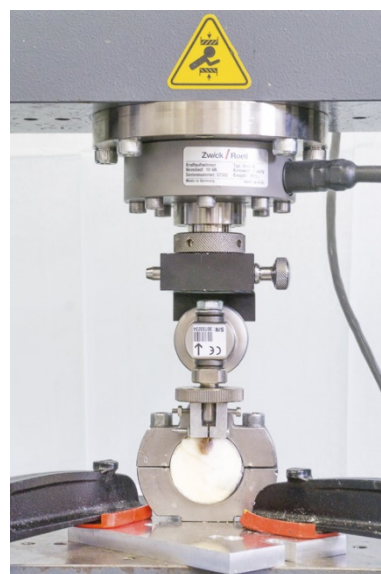
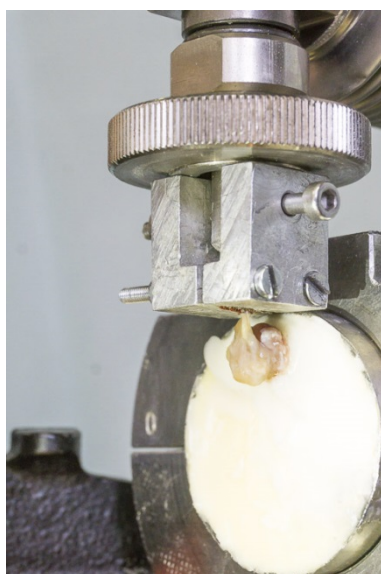


Abbildung 28 | Positionierter Zylinder in der Zugprüfmaschine

Zur Steuerung der Zugprüfmaschine und Aufzeichnung der Messwerte wurde die Prüfvorschrift entsprechend Galatz et al. [71]. in der Software testXpert V12.1 (Zwick / Roell ®) hinterlegt.

3.5.2. Vorversuche

Zur Optimierung und Schaffung einer kontinuierlichen Prozessqualität erfolgte vor Testung der Studienpräparate die Durchführung von Vorversuchen an den entnommenen Testschultern.

3.5.3. Messparameter

3.5.3.1. Steifigkeit und Viskoelastizität

Um für alle Proben die gleiche Ausgangsspannung zu definieren, wurde eine Vorspannung von 0,2 N mit 0,1 mm/s für alle Messungen an den Sehnen angelegt.

Das Prüfungsprotokoll zur Ermittlung von Steifigkeit und Viskoelastizität bestand aus 5 Zyklen Belastung und Entlastung (Sehnenkonditionierung) mit einer Geschwindigkeit von 0,1 mm/s und einer Dehnung von 0,38 mm. Vor Berechnung von Steifigkeit und Viskoelastizität und Testung der Reißfestigkeit wurde so eine uniforme repetitive Belastung simuliert.

Die aufgezeichneten Werte für Kraft [N], Weg [mm] und Zeit [s] wurden in Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, USA) importiert und aus den Messwerten ein Kraft-Dehnungs-Diagramm erstellt. Die Steifigkeit [N/mm] ist definiert als die maximale Steigung der Kraft- / Dehnungskurve und konnte demzufolge anhand der Steigungstangente (s. Abb. 31) berechnet werden. Zusätzlich wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet.

Die Viskoelastizität [Nmm²] der Sehnen wurde, im Anschluss an die Sehnenkonditionierung, über die Fläche der auf - und absteigenden Datenpunkte der Hystereseschleife mittels Integralrechnung bestimmt (s. Abb. 32).

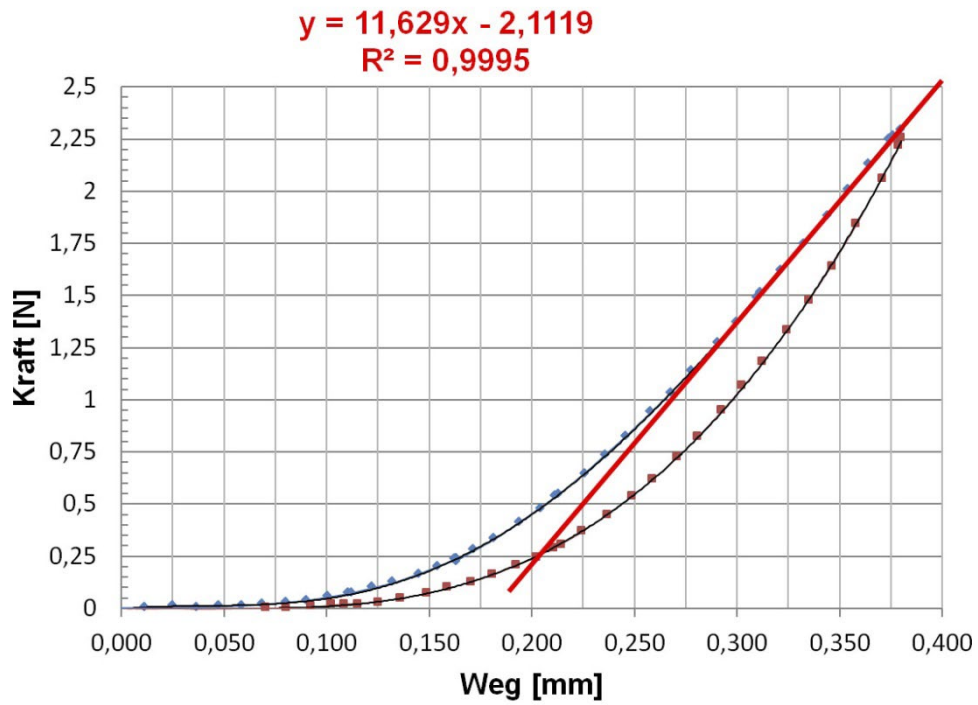


Abbildung 29 | Kraft-Dehnungs-Diagramm mit Steigungstangente (rot) (eigene Abb.)

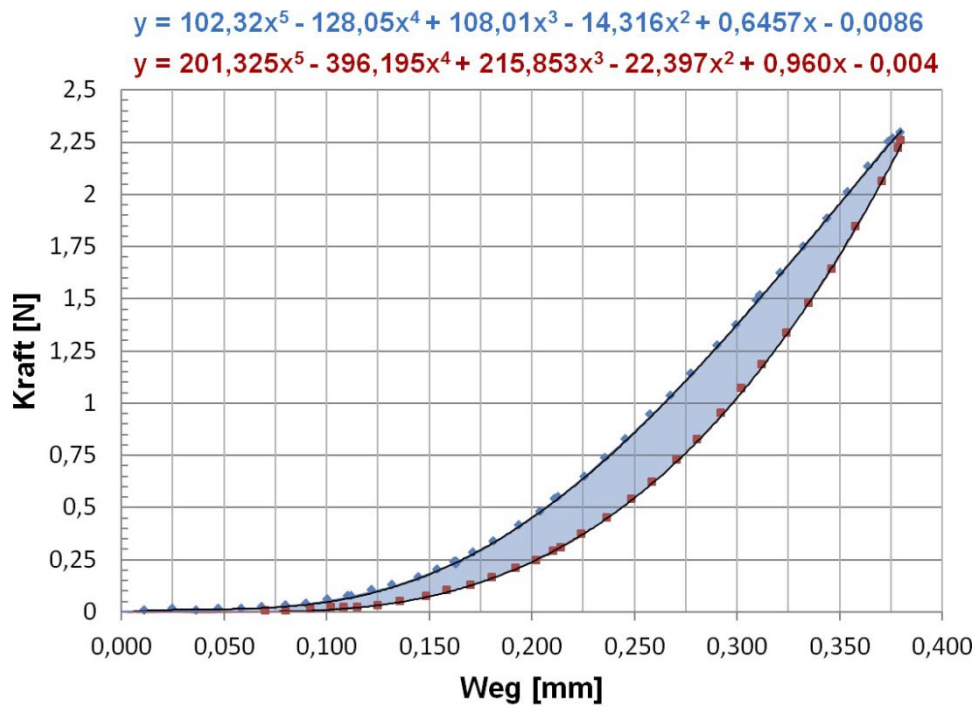


Abbildung 30 | Kraft-Dehnungs-Diagramm zur Berechnung der Viskoelastizität (blaue Fläche) (eigene Abb.)

3.5.3.2. Festigkeit – Force at failure

Zur Bestimmung der Festigkeit [N] wurden die Sehnen entsprechend dem ersten Teil des Prüfungsprotokolls mit 0,2 N und einer Geschwindigkeit von 0,1 mm / s vorgespannt. Anschließend wurden die Proben mit einer Geschwindigkeit von 0,1 mm / s bis zum Versagen der Sehne, der Sehnennaht, des Sehnen-Knochen-Übergangs oder des Knochens belastet. Die unmittelbar vor dem Versagen gemessene Kraft entsprach der Festigkeit.

3.6. Statistik

Die statistische Auswertung auf signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen erfolgte durch den Mann-Whitney-U-Test (GraphPad Prism 7.03 für Windows; GraphPad Software, La Jolla, USA). Dieser parameterfreie Test prüft anhand von Rangsummen auf zentrale Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben. Er zeigt sich robust gegenüber Abweichungen von Normalverteilungen und ist geeignet bei kleinen Stichproben oder Ausreißern. Für das Konfidenzintervall wurden 95 % und für das Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt. Die statistische Auswertung in GraphPad Prism erfolgte nur für Proben mit einem Defekt der Sehne oder der Sehnennaht im Zugversuch.

Die statistische Testprozedur wurde für Paarvergleiche innerhalb der Gruppen I-III (z.B. B6 vs. B7) sowie zwischen den 6-wöchigen bzw. 7-wöchigen Gruppen (z.B. B6 vs. ZyB6) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Die Operationen wurden an 204 Tieren durchgeführt. Es wurden 180 Proben für die biomechanische Testung sowie 24 Proben für die histologische Analyse gewonnen. Bei unseren Versuchen kam es über den gesamten Zeitraum der Tierhaltung und perioperativ zu keinen Todesfällen. Somit mussten keine Reservetiere in Anspruch genommen werden. Während der postoperativen Rekonvaleszenzzeit wurde in allen Versuchsgruppen eine durchschnittliche Körpergewichtszunahme von 15 % beobachtet.

Gruppe I (Bursa)	Sehnnennaht mit Bursa-Patch	
	• 6-wöchige Heildauer:	B6
	• 7-wöchige Heildauer:	B7
Gruppe II (Zymosan)	Sehnnennaht mit entzündetem Bursa-Patch	
	• 6-wöchige Heildauer:	ZyB6
	• 7-wöchige Heildauer:	ZyB7
Gruppe III (Kontrolle)	Sehnnennaht <u>ohne</u> Bursa-Patch	
	• 6-wöchige Heildauer:	K6
	• 7-wöchige Heildauer:	K7

Tabelle 2 | Übersicht: Versuchsgruppen

4.1. Biomechanische Testung

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt anhand uniformer Grafiken. Die x - Achse zeigt die zum Vergleich herangezogenen Gruppen, die y-Achse den Messwert mit entsprechender Einheit. Die Säulen zeigen die Mediane der Messwerte, die Fehlerbalken das 95 % Konfidenzintervall. Signifikanzen werden durch p-Werte über einem horizontalen Balken dargestellt.

4.1.1. Viskoelastizität

Bei der Auswertung der Viskoelastizität zeigten sich sowohl signifikante als auch nicht signifikante Unterschiede in den untersuchten Gruppen.

Im Vergleich der Gruppen B6 vs. K6 zeigten sich in der Gruppe K6 niedrigere Werte und somit größere elastische Eigenschaften. Der Unterschied war mit $p = 0,0018$ hoch signifikant.

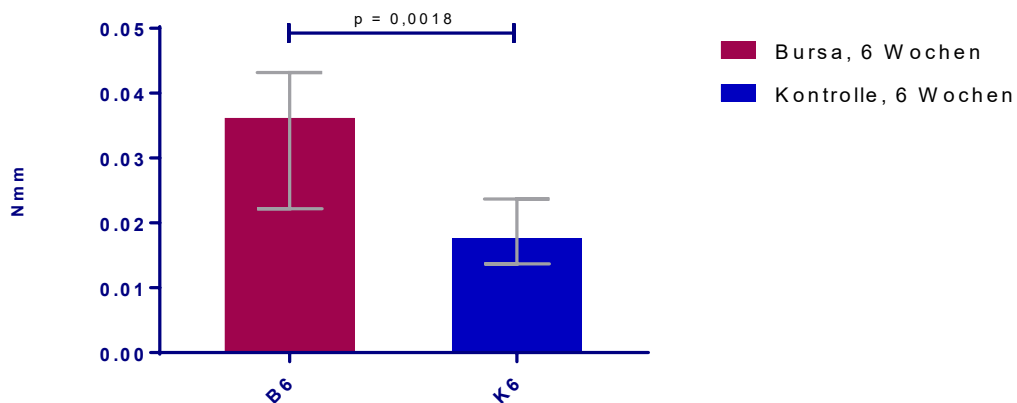


Abbildung 31 | Viskoelastizität der Sehnen B6 vs. K6

Der Vergleich der Gruppen ZyB6 vs. K6 zeigte ein ähnliches Bild. Proben der Gruppe K6 wiesen eine signifikant höhere Elastizität auf als Proben der Gruppe ZyB6 ($p = 0,0016$).

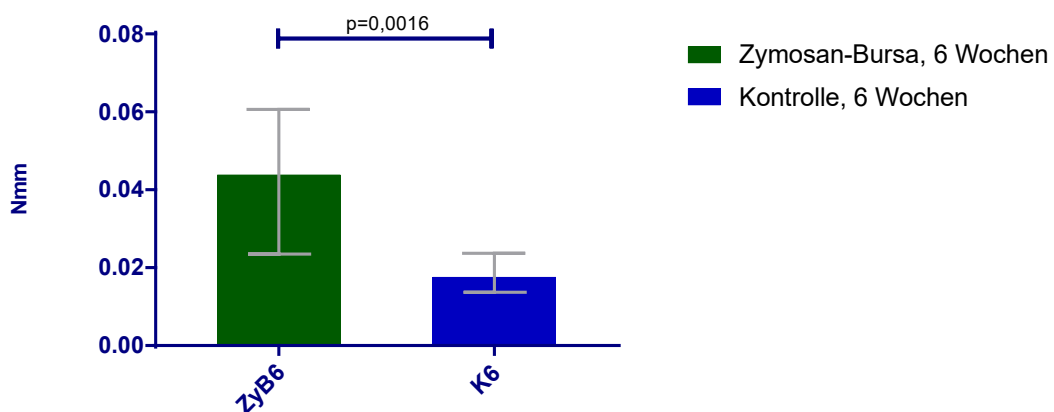


Abbildung 32 | Viskoelastizität der Sehnen ZyB6 vs. K6

Beim Vergleich der 7-wöchigen Gruppen B7 vs. K7 zeigte sich eine, analog der vorhergehenden Paarvergleiche, signifikant höhere Elastizität in der Kontrollgruppe ($p = 0,0163$).

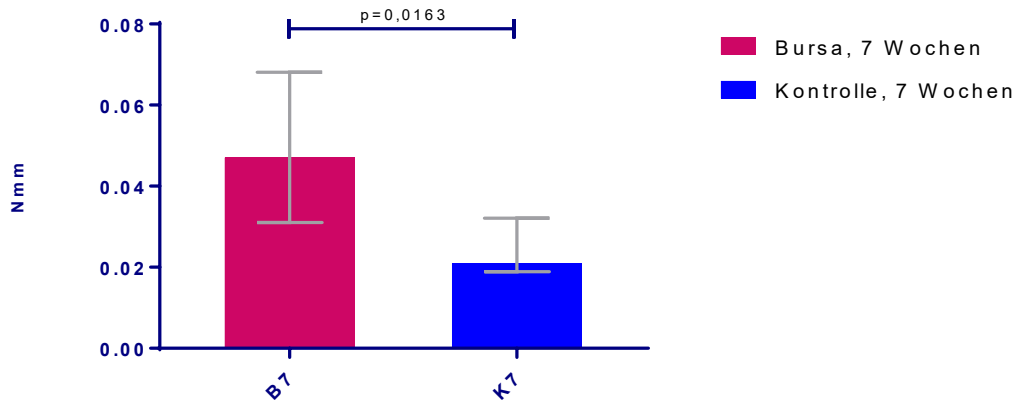


Abbildung 33 | Viskoelastizität der Sehnen B7 vs. K7

Betrachtet man die Gruppen ZyB7 vs. K7, konnten wir keinen signifikanten Unterschied nachweisen ($p = 0,3048$).

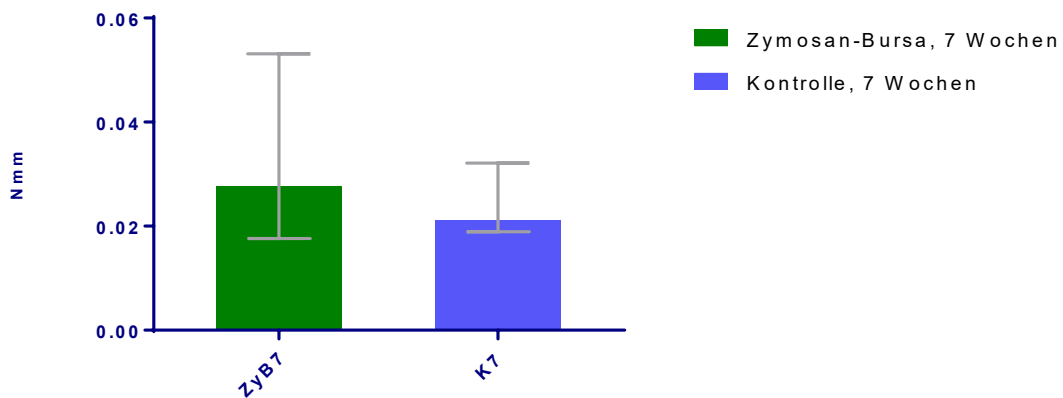


Abbildung 34 | Viskoelastizität der Sehnen ZyB7 vs. K7

Die Paarvergleiche innerhalb der Gruppen I-III konnten keine signifikanten Unterschiede der Elastizität zwischen 6 und 7-wöchiger Einheilungszeit aufzeigen. In der Bursa- und Kontrollgruppe wiesen die 6-wöchigen Proben tendenziell eine höhere Elastizität auf, während in der Zymosangruppe die 7-wöchigen Proben elastischer waren (Abb. 33). Zusammenfassend zeigt sich folgendes grafisches und tabellarisches Ergebnis:

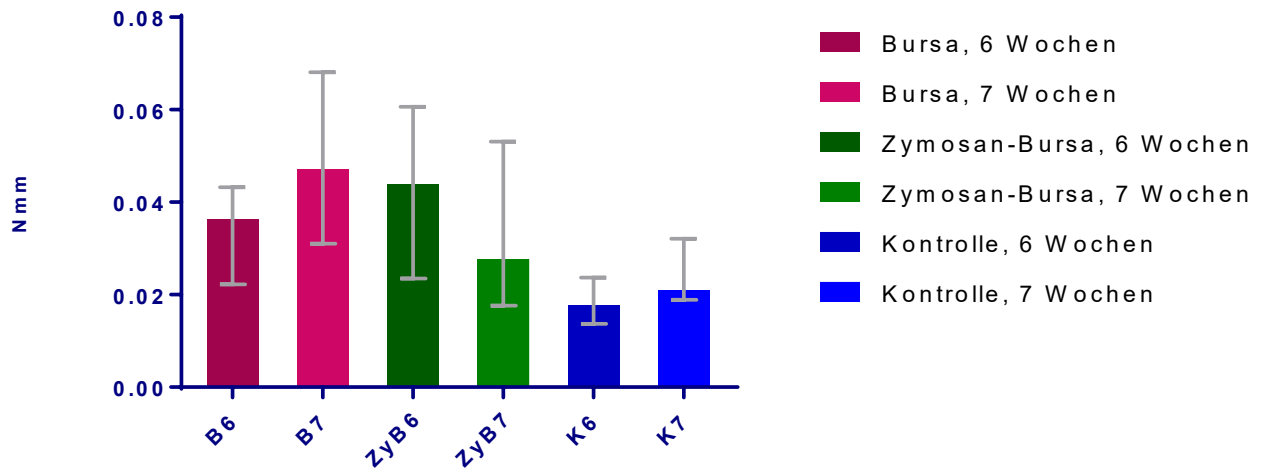


Abbildung 35 | Übersicht der Versuchsergebnisse: Viskoelastizität

	B6	B7	ZyB6	ZyB7	K6	K7
Anzahl der Proben	21	17	21	19	23	24
Median	0,036	0,047	0,044	0,028	0,018	0,021
Mean	0,038	0,082	0,079	0,048	0,026	0,027
Std. Deviation	0,018	0,14	0,13	0,073	0,024	0,014
Std. Error of Mean	0,004	0,035	0,028	0,017	0,005	0,0029

Tabelle 3 | Deskriptive Statistik der Viskoelastizität (Messwerte in [Nmm])

4.1.2. Steifigkeit

Wir konnten signifikante Unterschiede in der Steifigkeit der Sehnen zwischen Experimental- vs. Kontrollgruppen, nicht jedoch zwischen den einzelnen Experimentalgruppen finden.

Der Vergleich der Gruppe ZyB6 vs. K6 zeigte eine signifikant erhöhte Steifigkeit der Sehnen in ZyB6 ($p = 0,0023$).

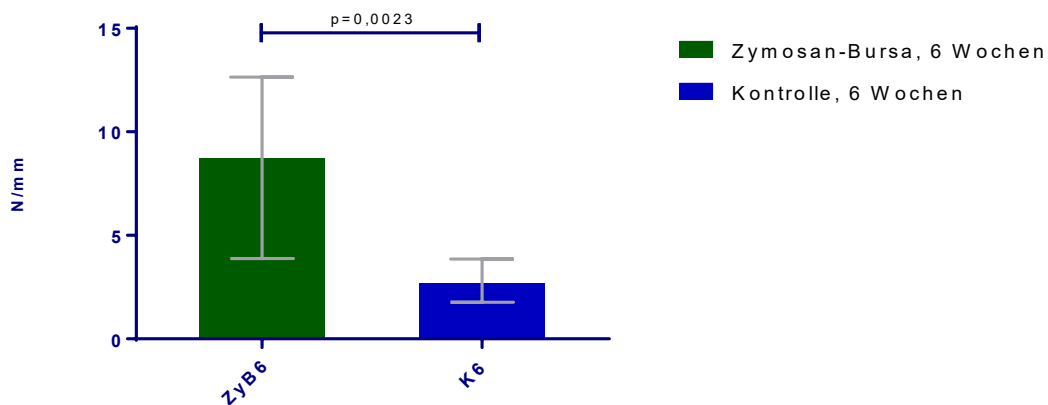


Abbildung 36 | Steifigkeit der Sehnen ZyB6 vs. K6

Auch zwischen den Gruppen B6 vs. K6 zeigte sich eine signifikant erhöhte Steifigkeit in B6 ($p = 0,0001$).

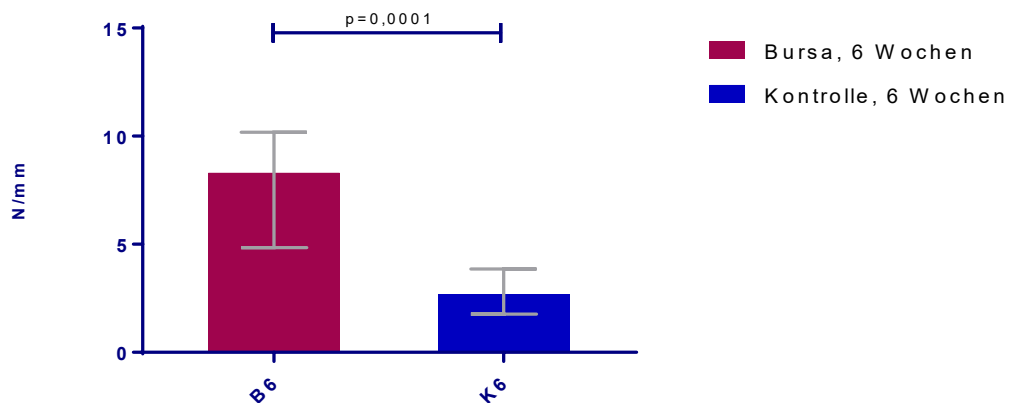


Abbildung 37 | Steifigkeit der Sehnen B6 vs. K6

Ähnlich präsentiert sich das Ergebnis zwischen B7 vs. K7. Die größere Steifigkeit der Sehnen der Bursagruppe ist jedoch gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant ($p = 0,0529$).

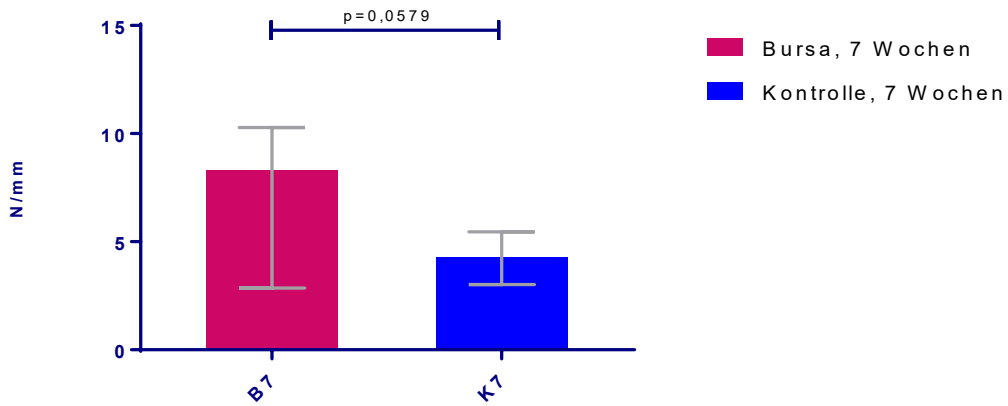


Abbildung 38 | Steifigkeit der Sehnen B7 vs. K7

Die Intragruppenvergleiche zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen K6 vs. K7. Nach längerer Heilungszeit erhöhte sich die Steifigkeit in K7 ($p = 0,0413$).

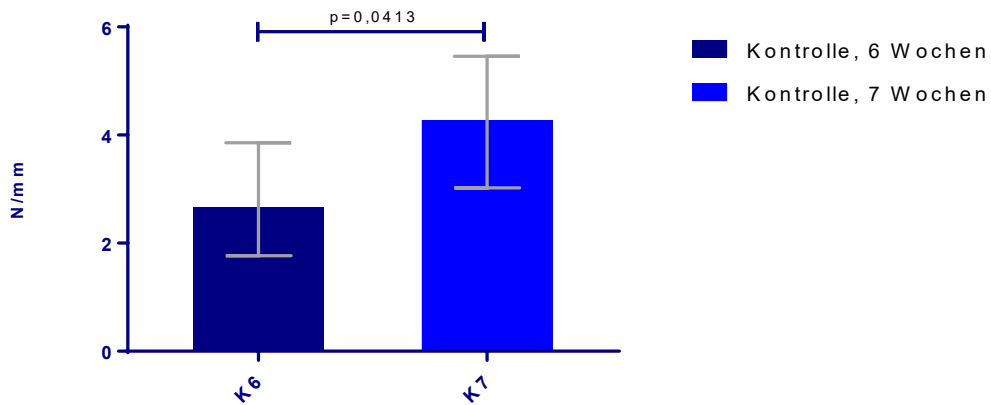


Abbildung 39 | Steifigkeit der Sehnen K6 vs. K7

Bei ZyB6 vs. ZyB7 zeigte sich, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, in der 7-wöchigen Gruppe eine niedrigere Steifigkeit. Das Ergebnis war knapp nicht signifikant ($p = 0,0529$).

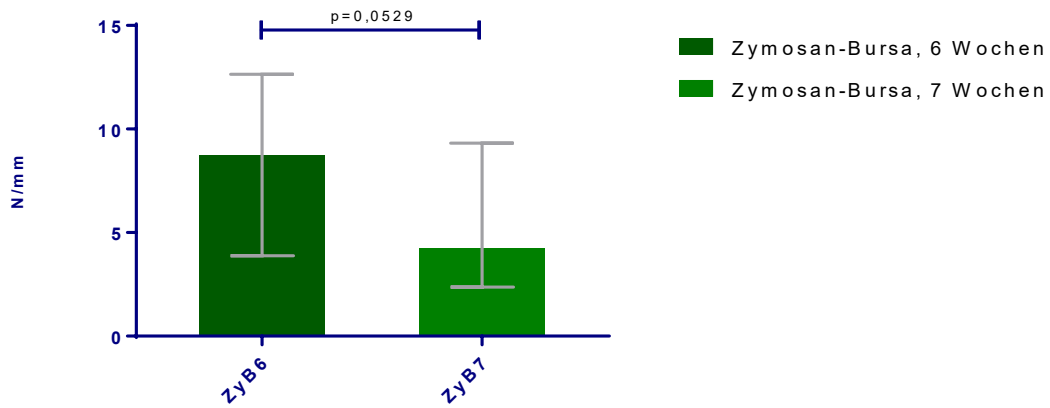


Abbildung 40 | Steifigkeit der Sehnen ZyB6 vs. ZyB7

Innerhalb der Bursagruppe war die Steifigkeit nach 6 bzw. 7 Wochen nahezu identisch.

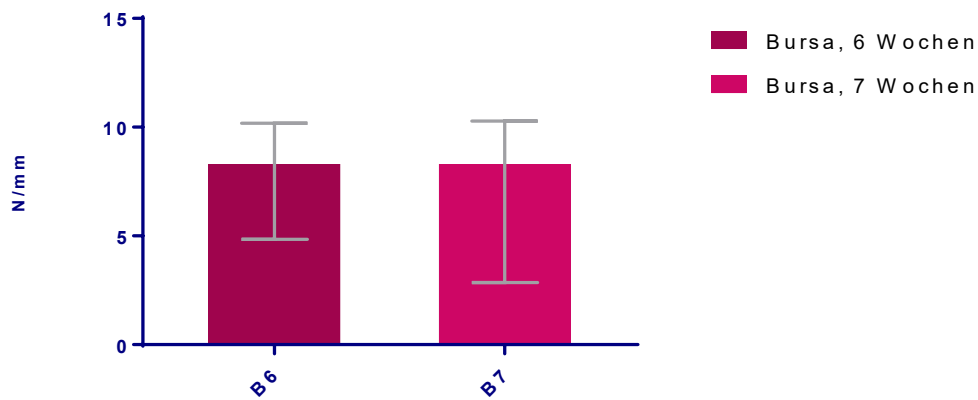


Abbildung 41 | Steifigkeit der Sehnen B6 vs. B7

Zusammenfassend zeigt sich folgendes grafisches und tabellarisches Ergebnis:

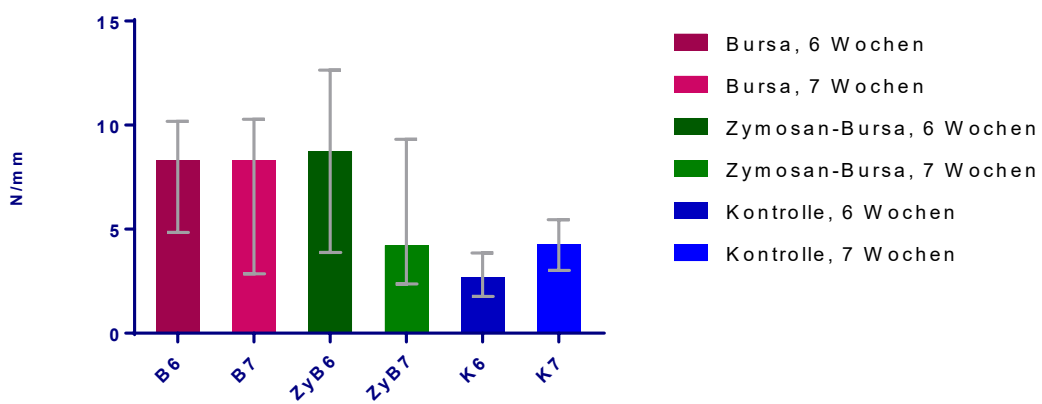


Abbildung 42 | Übersicht der Versuchsergebnisse: Steifigkeit

Gruppe	B6	B7	ZyB6	ZyB7	K6	K7
Anzahl der Proben	21	17	21	19	23	24
Median	8,31	8,307	8,716	4,22	2,663	4,27
Mean	8,255	7,939	9,346	5,363	4,449	5,095
Std. Deviation	4,457	4,62	6,346	3,509	5,161	3,61
Std. Error of Mean	0,9726	1,121	1,385	0,805	1,076	0,7369

Tabelle 4 | Deskriptive Statistik der Steifigkeit (Messwerte in [N/mm])

4.1.3. Festigkeit – Force at failure

21 Proben rissen im Zugversuch an der Sehnennaht, 22 Proben im mittleren Sehnendrittel und 83 im distalen Drittel an der Befestigungsklammer. Bei 50 Proben provozierte der Zugversuch eine Humeruskopffraktur. Bei der Auswertung des Zugversuches zeigten sich vergleichbare Messwerte in allen Gruppen. Wir konnten keine signifikanten Unterschiede der maximalen Festigkeit [N] im Inter- und Intragruppenvergleich feststellen.

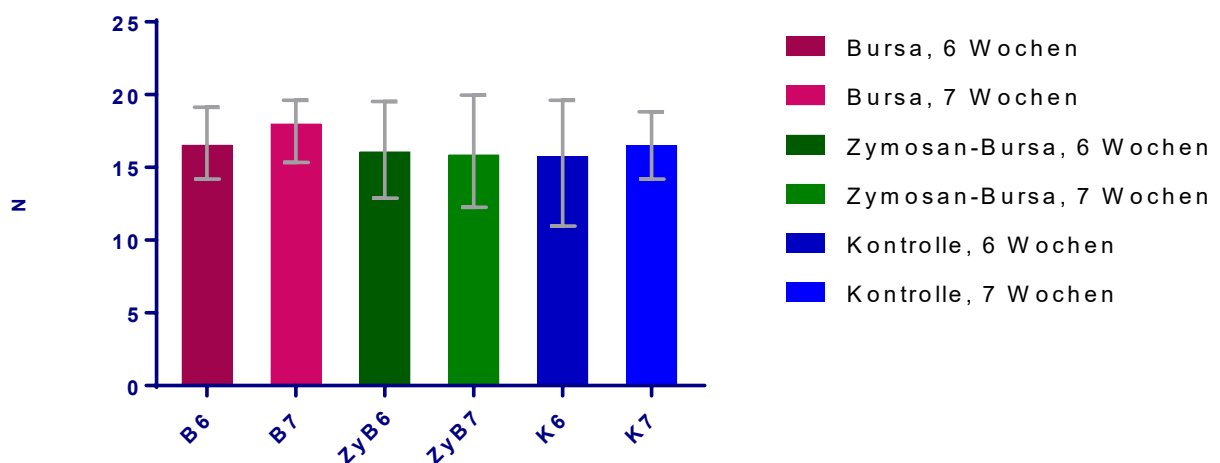


Abbildung 43 | Übersicht der Versuchsergebnisse: Festigkeit

Gruppe	B6	B7	ZyB6	ZyB7	K6	K7
Anzahl der Proben	22	17	21	19	23	24
Median	16,55	18	16,1	15,89	15,75	16,53
Mean	16,88	16,78	16,51	16,16	15,66	16,63
Std. Deviation	5,141	3,786	4,606	4,589	5,084	2,821
Std. Error of Mean	1,096	0,9182	1,005	1,053	1,06	0,5758

Tabelle 5 | Deskriptive Statistik der Festigkeit (Messwerte in [N])

4.2. Histologische Ergebnisse

In der histologischen Untersuchung eine Woche post-OP konnte in der Bursa- und Zymosangruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant größere Region mit Kollagen Typ II im Sehnen-Knochen-Interface gefunden werden ($p < 0,05$). Auch nach sieben Wochen war dieser Unterschied signifikant ($p < 0,05$). Kein Unterschied konnte zwischen der Bursagruppe und der Zymosangruppe gefunden werden, weder nach der ersten noch nach der siebten Woche post-OP. Die ausführlichen histologischen Ergebnisse sind nicht Bestandteil dieser biomechanischen Arbeit und werden gesondert veröffentlicht.

5. Diskussion

5.1. Biologische Augmentation an Sehnen und Sehnenansätzen

In den letzten Jahren konnte die biomechanische Qualität moderner Anker- und Nahttechniken zur operativen Versorgung einer Rotatorenmanschettenruptur zunehmend verbessert und optimiert werden. Doch bis heute ist das Problem der hohen Rerupturrate nach operativer Sehnenrefixation ungelöst. Als vermutlich relevanteste Ursache konnte gezeigt werden, dass die Wiederherstellung der komplexen fibrocartilaginären Sehneninsertion (Enthese) nicht gelingt und die biomechanischen Eigenschaften des gebildeten Narbengewebes ungenügend sind [56]. Aufgrund dessen rückt die Biologie der Sehnenheilung zunehmend in den Fokus aktueller Forschungsarbeiten [63] und wurde in diesem Kontext von uns mit einer Hypothese aufgegriffen.

5.2. Methodik

5.2.1. Tiermodell

Wir entschieden uns für ausgewachsene Sprague Dawley Ratten als Tiermodell für diese Studie. Tierhaltung, OP-Verfahren und biomechanische Testung konnten nach einem in unserer Arbeitsgruppe bereits etabliertem und standardisiertem Verfahren durchgeführt werden [73, 74]. Die Wahl eines kleineren Tiermodells, z.B. Mäuse, war aufgrund der für OP und Testung erforderlichen Mindestgröße des M. supraspinatus nicht möglich. Unter den Kleintieren besitzt die Ratte die größte Ähnlichkeit zur humanen Anatomie und Biomechanik (u.a. Akromionbogen mit darunter liegendem SPP, Arm-Elevation und Überkopftätigkeiten) [75]. Auch im Sinne der Kosteneffektivität bietet sich die Ratte etwa im Vergleich zum Großtier an. Aber ein Modell zeigt auch immer Einschränkungen. So ist auf anatomischer Ebene zu bedenken, dass der SSP unter dem Schulterdach der Ratte muskulär und nicht sehnig verläuft, auch degenerative Veränderungen der Sehne können nicht beobachtet werden. Die von uns geschaffenen Sehnendefekte entsprechen eher

dem Pathomechanismus einer akuten Ruptur und nicht dem beim Menschen prädominierenden degenerativen Verschleiß. Die artifizielle Ruptur mit anschließender Refixation erfolgte zusätzlich einzeitig. Sehnenretraktion und Degeneration, häufig therapielimitierende Faktoren, waren somit ausgeschlossen. Diese Einschränkung wurde womöglich von Thangarajah et al. [76] durch eine zweizeitiges Operationsverfahren begrenzt. In einer ersten Operation wurde die Sehne des SSP vom Knochen abgesetzt und mit einem Prolene-Faden markiert. Erst in einer zweiten OP nach 3 Wochen wurde die Sehne wieder refixiert. Des Weiteren sind die intrinsischen Selbstheilungskräfte von Ratten denen von Menschen bei weitem Überlegen, Sehnenrupturen heilen daher deutlich schneller und besser. Rerupturen, dies konnten wir in unserem Versuch bestätigen, treten seltenst bis gar nicht auf [39]. Trotz dieser Limitationen wird die Ratte aber als adäquates Modell zur Untersuchung von Reparaturmechanismen und neuer Behandlungsstrategien bei Rotatorenmanschettenpathologien gesehen [39, 77].

5.2.2. Operative Maßnahmen

Die grundlegenden operativen Maßnahmen wurden analog zu Galatz et al. [71] und den bisherigen Studien unserer Arbeitsgruppe an Ratten durchgeführt [73, 74]. Lediglich die OP-Schritte der Bursaentnahme und der Augmentation des Bursa - Patches stellten eine neue Variante des etablierten OP-Verfahrens der Sehnenrefixation dar. Die Entnahme der Bursa achillea am Hinterlauf, als Äquivalent der Bursa subacromialis, war bei den Versuchstieren technisch einfach und ohne Komplikationen möglich. Nach Mobilisation der Bursa achillea konnte bei allen Tieren ein ähnlich großer Bursa-Patch entnommen werden. Auf Grund der geringen Größe und der asymmetrischen Form des Patches konnte keine valide Größenbestimmung vorgenommen werden. Kleine Schwankungen im Volumen und folglich auch Schwankungen der absoluten Anzahl an Stammzellen und Wachstumsfaktoren wurden von uns daher akzeptiert. Für diese Limitation sehen wir im Moment keine praktikable Lösung.

5.2.3. Biomechanische Prüfung

Auf Grundlage der Versuche von Galatz et al. [71, 78] wurde durch unser Labor für Biomechanik und experimentelle Orthopädie eine standardisierte Prüfvorschrift zur Messung der Zugfestigkeit und des viskoelastischen Verhaltens der SSP-Sehne der Ratte erstellt. Die Sehnen wurden in der Zeit zwischen Entnahme und biomechanischer Testung bei -20 °C aufbewahrt. Studien aus dem Jahr 2017 von Oswald et al. [79] sowie Lee et al. [80] kommen zu dem Schluss, dass Gefrieren bei -20 °C keinen Effekt auf die biomechanischen und strukturellen Eigenschaften von Sehnen hat und somit aktuell als Methode der Wahl zur Lagerung zu empfehlen ist.

Trotz vorausschauender zeitlicher Planung entstanden, bei limitierten räumlichen (Tierhaltung, OP, Labor) und personellen Kapazitäten, Differenzen in der Lagerungszeit der Proben. Hirpara et al. [81] untersuchten die Auswirkungen der Cryokonservierung unterschiedlicher Dauer (24 h, 3 Monate, 6 Monate) auf die Stabilität einer Sehnennaht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden. Wir gehen daher davon aus, dass sich die biomechanischen Eigenschaften unserer Präparate durch die Lagerung nicht verändert haben.

Abweichend zu Galatz et al. wurde in unserer Versuchsreihe auf die Bestimmung des Sehnendurchmessers verzichtet. Zum einen stand in unserem Labor eine zuverlässige laser-optische Dickenmessung (Wiederholgenauigkeit 3 µm [82]), wie von Galatz et al. verwendet, nicht zur Verfügung. Zum anderen schien uns eine digitale Schiebelehre (Gulotta et al. [83]) oder eine analoge Schiebelehre ([73, 74]) zur Bestimmung der Sehnengeometrie nicht mehr zielführend. Da die morphologischen Eigenschaften der Sehnen-Präparate es nicht zuließen standardisierte Messpunkte zu definieren und die visuell-taktile Bestimmung per Schublehre sehr vom Anwender abhängig ist, konnte nach den Vorversuchen von keiner akzeptablen Objektivität und Reliabilität der Messungen ausgegangen werden und wurde daher verworfen.

Analog zu den Versuchsergebnissen von Hartl T. [73] rissen die Sehnen im Ausreißversuch häufig ansatzfern direkt an der Klammer in der sie eingespannt waren und nicht an der eigentlichen Sehnen-Knochen-Naht. Es wurde eine etablierte

Konstruktion aus Klemme, Sandpapier und Kleber zur Fixierung der Sehne nach Galatz et al. [71, 78] und Gulotta et al. [83] verwendet. Leider ist uns nicht bekannt ob in diesen Arbeitsgruppen ähnliche Probleme auftraten. Bei folgenden Versuchen könnte über eine modifizierte Konstruktion nachgedacht werden. Da die Sehne jedoch physiologisch von medial nach lateral über den Humeruskopf läuft, ist eine Befestigung näher am Tuberculum majus bei der gewählten Zugrichtung (90° zur Humeruslängsachse, nach medial) in unserem Versuchssetting nicht möglich. Die beobachteten Humeruskopffrakturen im Bereich des Tuberculum majus lassen sich unter Umständen durch eine knöcherne Schwachstelle aufgrund der gesetzten Bohrkanäle erklären.

5.3. Ergebnisse

5.3.1. Viskoelastizität

Nach Auswertung der Ergebnisse zur Viskoelastizität konnten wir unsere Hypothesen in Bezug auf diesen Parameter leider nicht bestätigen. Wir bestimmten die viskoelastischen Eigenschaften anhand des Energieverlusts im Dehnungs – Relaxations-Zyklus mittels der Hystereseschleifen (Energieverlust = Energie die nicht mehr genutzt werden kann). Je größer die Fläche, also der Energieverlust, desto ausgeprägter sind die viskösen Eigenschaften der Sehne. Dies stellt eine Transformation von mechanischer Energie in Wärmeenergie dar, welche keinen Beitrag zur Kraftübertragung auf den Knochen leistet [84]. Ist das Ziel die Rekonstruktion einer nativen Sehne bzw. Entthese, bedeutet dieser Energieverlust eine Verschlechterung der biomechanischen Eigenschaften sowie von Bewegungsökonomie und Bewegungseffizienz. In unserem Versuch wiesen die Kontrollgruppen gegenüber den Experimentalgruppen jeweils eine höhere Elastizität auf. Der Unterschied zu den Bursagruppen war jeweils signifikant (B6 vs. K6 $p = 0,0018$ | B7 vs. K7 $p = 0,0163$). Die Zymosangruppen zeigten gegenüber den Kontrollen ebenfalls geringere Elastizitätswerte, signifikant zwischen ZyB6 und K6 ($p = 0,0016$).

Am vergleichbaren Tiermodell untersuchten Mora et al. [85] in einer Studie an 50 Sprague-Dawley Ratten die Applikation von ASCs (adipose-tissue-derived stem

cells). In der Experimentalgruppe wurden an der Sehnennaht kultivierte und angereicherte ASCs mittels eines Kollagenträgers appliziert, in der Kontrollgruppe enthielt der Kollagenträger keine ASCs. Abweichend von unserer Studie wurden die biomechanischen Untersuchungen bereits nach 2 und 4 Wochen vorgenommen. In Bezug auf Steifigkeit und Festigkeit konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Es zeigte sich jedoch analog zu unseren Werten eine knapp nicht signifikant höhere Viskosität, ergo niedrigere Elastizität, in den mit Stammzellen behandelten Gruppen. Der Intragruppenvergleich zwischen 2. und 4. Woche zeigte in beiden Gruppen eine zunehmende Festigkeit. In Zusammenschau mit den gewonnenen histologischen Ergebnissen wird von Mora et al. für den Anstieg der Viskoelastizität eine Modulation der Entzündungsreaktion durch ASCs in Betracht gezogen. Begründet wird dies mit den Beobachtungen, dass in der mit ASCs behandelten Gruppe weniger Entzündungszellen und eine verzögerte Kollagenanlagerung nachweisbar waren. Ihrer Meinung nach führt die Minderung der Entzündungsreaktion und der Kollagenanlagerung zwar zu einer leichten Verzögerung des Heilungsprozesses, welcher allerdings in einem elastischeren Narbengewebe resultiert. Limitierend muss erwähnt werden, dass bei Mora et al. Skapula, SSP und Humerus im biomechanischen Versuch als eine Einheit eingespannt und getestet wurden. Zur Bestimmung der Sehnenparameter scheint es uns aber nicht zielführend Skapula, Muskel sowie Muskelsehnenübergang als Störvariablen mit in die Testung einzubeziehen. Die so gewonnenen Messwerte bilden die eigentlichen Sehneneigenschaften nur begrenzt ab.

Zur Exploration eines sensitiveren Tiermodells führten wir die biomechanischen Versuche jeweils zu zwei verschiedenen Zeitpunkten durch. Aufgrund der sehr variablen Zeitspannen in vergleichbaren Studien der aktuellen Literatur orientierten wir uns an den vorangegangenen Versuchen unserer Arbeitsgruppe. Der Intragruppenvergleich zwischen der 6. und 7. Woche post-OP zeigte in unserem Versuch in sich nicht konsistente Werte. Während sich innerhalb der Kontroll- und Bursagruppe die elastischen Eigenschaften in dieser Zeitspanne kaum veränderten, zeigte sich in den Zymosan-Gruppen eine deutliche, wenn auch nicht signifikante Steigerung ($p = 0,1506$) der Elastizität zwischen der 6. und 7. Woche. Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung sehen wir in der durch Zymosan induzierten Entzündungsreaktion. Zymosan ist im Tiermodell für eine komplexe Aktivierung und

Chemotaxis von Zytokinen sowie Wachstumsfaktoren verantwortlich [86]. Allerdings konnte zwischen den Gruppen B6 und ZyB6 kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Zum weiteren Verständnis der Auswirkungen von Zymosan auf den augmentierten Bursa-Patch bzw. auf die MSCs und warum es zu den gemessenen Veränderungen erst nach der 7. Woche kam, bedarf es weiterer Untersuchungen.

In den Bursa- und Kontrollgruppen konnten wir keine signifikanten Auswirkungen einer 6- oder 7-wöchigen Einheilzeit auf die Viskoelastizität finden. Für ein sensitiveres Tiermodell scheint es in Hinsicht auf die Viskoelastizität keinen Unterschied zu machen.

5.3.2. Steifigkeit

Die Hypothesen zur Auswirkung unserer Versuche auf die Steifigkeit konnten wir zu Teilen bestätigen. Sowohl die Bursa- als auch die Zymosangruppen zeigten signifikant höhere Messwerte gegenüber den Kontrollgruppen. Ausnahme davon war der Vergleich der Gruppen ZyB7 vs. K7 mit nahezu übereinstimmenden Werten. Wir sehen eine höhere Sehnensteifigkeit als positiv im Sinne einer Annäherung an die Steifigkeit einer nativen Sehne. Als Referenz ziehen wir die in vorangegangenen Versuchen unsers Teams ermittelten Werte an nicht operierten Sehnen heran. Ficklscherer et al [69] konnten im Vergleich mit einer zu unserer Kontrollgruppe identischen Gruppe zeigen, dass nicht operierte SSP-Sehnen 10-fach höhere Steifigkeitswerte gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen. Wir konnten diese Differenz in unseren Experimentalgruppen (mit Ausnahme von ZyB7) im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant senken. Die Sehnen konnten den angelegten Zugkräften somit einen deutlich höheren Verformungswiderstand entgegen setzen. Da der Unterschied zu nativen Sehnen jedoch immer noch beträchtlich ist, ist es umso bemerkenswerter, dass wir keine Rupturen beobachten konnten. In wie weit diese Erkenntnis auf den Menschen übertragbar ist oder eine Folge der erwähnten Limitation des Tiermodells darstellt, bleibt fraglich. Eine mögliche Erklärung der niedrigen Messwerte der Gruppe ZyB7 sehen wir, analog zur Viskoelastizität, in der durch Zymosan induzierten Entzündungsreaktion.

Der Vergleich mit anderen Untersuchungen stützt unseren erfolgsversprechenden Ansatz. Degen et al. [87] untersuchten in ihrer Arbeit den Effekt von MSCs aus

Knochenmark auf die RM-Sehnenheilung. Bei 26 Tieren wurden der SSP abgelöst und einzeitig refixiert. MSCs, gelöst in einem Fibrinkleber, wurden in der Experimentalgruppe anschließend am Sehnen-Knochen-Interface appliziert. In der Kontrollgruppe wurde nur der Fibrinkleber ohne MSCs appliziert. Zwei und vier Wochen post-OP wurden die biomechanischen Messungen vorgenommen. Nach zwei Wochen konnte zwar ein signifikanter Anstieg der Steifigkeit gezeigt werden, allerdings relativierte sich das Ergebnis nach 4 Wochen und im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnte mit voranschreitender Wundheilung kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Der Vergleich mit intakten Sehnen zeigte allerdings, analog zu unseren Ergebnissen, signifikant niedrigere Ergebnisse in der Experimentalgruppe. Degen et al. nehmen für ihr Ergebnis an, dass Zytokine aus den implantierten Zellen, zumindest im Frühstadium der Sehnenheilung, einen positiven parakrinen Effekt auf die Heilung und die Zelldifferenzierung haben. Auch Mora et al. [85] vermuten in der bereits erwähnten Studie einen immunmodulatorischen Effekt der applizierten ASCs. Bezüglich der Sehnensteifigkeit konnten sie aber keinen Unterschied finden. Beim Vergleich der Ergebnisse mit unserer Studie muss limitierend beachtet werden, dass die biomechanischen Testungen jeweils nach deutlich differenten Einheilungszeiten (2 bis 7 Wochen) durchgeführt wurden. Weiter wurde bei Degen et al. vor der biomechanischen Testung das Nahtmaterial entfernt, bei Mora et al. werden dazu keine Angaben gemacht. Eine vergleichende Interpretation und Diskussion der erwähnten Arbeiten ist daher für die von uns ermittelten biomechanischen Parameter nur begrenzt möglich.

Offen bleibt die Frage der Auswirkung einer steiferen und folglich weniger dehnbaren Sehne auf die Sehnennaht bzw. auf eventuell verwendete Anker-Systeme. Eine zu hohe Steifigkeit schränkt potenziell die Möglichkeit der Sehne zur Längenvariation ein. Impulsspitzen der Muskelkraft könnten aufgrund dessen mit geringerer Dämpfung auf die Naht übertragen werden und zu einem Versagen führen. [18, 19, 88]

5.3.3. Festigkeit – Force at failure

Im Hinblick auf die Festigkeit der von uns getesteten Sehnen konnten wir keine Unterschiede zwischen unseren Experimental- und Kontrollgruppen finden. Ein Bursa-Patch mit MSCs, entzündet oder blande, konnte somit nicht die erhoffte Steigerung der Festigkeit zeigen. Durch eine größere zeitliche Spreizung der Heilungszeiten hätten aber womöglich Differenzen gefunden werden können. Degen et al. [87] konnte in der in der mit MSCs behandelten Gruppe neben einer erhöhten Steifigkeit auch eine signifikante Steigerung der Festigkeit ($p = 0,002$) gegenüber der Kontrolle zeigen. Dieses Ergebnis trat aber nur nach der zweiten Woche auf. In der vierten Woche glichen sich die Messwerte der Gruppen wieder an ($p = 0,361$). Auch Mora et al. [85] konnten eine verbesserte Festigkeit ($p = 0,23$) nach zwei Wochen in der Experimentalgruppe (ASCs) gegenüber der unbehandelten Gruppe zeigen, nach vier Wochen war diese Differenz ebenfalls nicht mehr vorhanden und die Werte nahezu identisch ($p = 1$). In einer zu Degen et al. vergleichbaren Studie mit MSCs konnten Gulotta et al. [83] an 98 Lewis-Ratten keine Unterschiede zwischen der zweiten und vierten Woche finden. Da mittels Zell-Tracking der Nachweis erbracht wurde, dass die MSCs korrekt appliziert und auch metabolisch aktiv waren, wurde ein Mangel an spezifischen Wachstums- und / oder Differenzierungsfaktoren als Ursache für den ausbleibenden Erfolg in Erwägung gezogen. Als Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse in der zweiten und vierten Woche werden von den Autoren die immunmodulatorische Effekte der Stammzellen herangezogen. Es ist nicht auszuschließen, dass sich unsere Bursa- und Zymosangruppen in einer früheren Phase der Wundheilung ebenfalls von der Kontrolle unterschieden, diese Differenz aber bei der von uns gewählten Heilungsdauer von sechs bzw. sieben Wochen nicht mehr nachweisbar war. Unsere histologischen Daten nach einer Woche zeigen ein signifikant vergrößertes Sehnen-Knochen-Interface und stützen diese These.

Der Intragruppenvergleich zwischen sechs- und siebenwöchigen Einheilungsdauer zeigte ebenso keine signifikanten Unterschiede in der Festigkeit. Wir schließen daraus, dass eine einwöchige Differenz bei fortgeschrittener Wundheilung für die Evaluation eines sensibleren Tiermodells keine Rolle spielt.

5.4. Ausblick und Fazit

Die Diskussion unserer Ergebnisse zeigt einmal mehr welche Herausforderungen in der Erforschung der biologischen Augmentation der Rotatorenmanschettenruptur stecken. Geeignete Literatur zum Vergleich mit unserer Arbeit ist rar und die Ergebnisse lassen sich aufgrund unterschiedlicher Versuchsprotokolle nur eingeschränkt gegenüberstellen. Die biomechanischen Ergebnisse dieser Arbeit konnten zwar unsere Hypothesen größtenteils nicht bestätigen, aber die von uns erreichte Steigerung der Sehnensteifigkeit sehen wir als Anlass unsere Idee weiter zu verfolgen. In folgenden Versuchen sollte, soweit realisierbar, ein Augenmerk auf die Reduktion der diskutierten Limitationen gelegt werden. Für eine wirklichkeitsgetreuere Nachbildung des Pathomechanismus einer RM-Ruptur bietet sich womöglich, etwa Güleçyüz et al. [89] oder Thangarajah et al. [76] folgend, ein zweizeitiges Operationsverfahren mit Refixation der abgetrennten Sehne zu einem späteren Zeitpunkt an. Eine Studie welche beide Verfahren vergleicht ist uns bis dato nicht bekannt und würde auch zur weiteren Exploration des Tiermodells beitragen. Dies würde allerdings eine längere Tierhaltung, ein komplexeres Operationsverfahren und einen finanziellen sowie zeitlichen Mehraufwand erfordern. Im Rahmen der biomechanischen Testung sollte eine Reduktion der beobachteten Sehnenrisse an der Fixierungsklammer angestrebt werden. In wie weit eine modifizierte Befestigung mittels einer Kryofixierungsklemme [90] oder die Testung eines stärkeren Präparates, z.B. bestehend aus Scapula, SSP und Humerus [85], zielführender ist, bleibt aber fraglich. Auch über das Entfernen oder Belassen des verwendeten Fadenmaterials sollte diskutiert werden. In Anbetracht der mittels Bursa-Patch applizierten MSCs stellen sich auch neue Fragen hinsichtlich der biologischen Mechanismen. Unsere vielversprechenden histologischen Ergebnisse zeigen neben einer vergrößerten Interfaceregion auch eine Migration der Zellen aus der Bursa in die Entthese. Jedoch konnten wir keine Aussage über die tatsächliche biologische Aktivität treffen. Möglicherweise ist für eine effektivere Zelldifferenzierung, Zellproliferation und Kollagenbiosynthese ein spezifisches Milieu oder die Applikation einer bisher unbekannt Kombination aus Wachstums- und Differenzierungsfaktoren notwendig.

Abschließend lässt sich sagen, dass trotz der beachtlichen Fortschritte, welche in der Therapie der Rotatorenmanschettenruptur erzielt wurden, noch viele Fragen, besonders die biologische Augmentation betreffend, beantwortet werden müssen. Im Moment können wir daher, in Anbetracht unserer Ergebnisse, die intraoperative Applikation eines Bursa-Patches nicht empfehlen. Ist das in den mesenchymalen Stammzellen steckende regenerative Potenzial aber erst einmal hinreichend ergründet und verstanden, könnte es in Zukunft einen großen Beitrag in der Therapie der Rotatorenmanschettenruptur leisten.

6. Zusammenfassung

Trotz bedeutender Fortschritte in der operativen Versorgung der Rotatorenmanschettenruptur ist die Reruptur nach Refixation, je nach Literatur in 11 - 57% der Fälle, bis heute ein bestehendes und relevantes Problem [31, 47-53]. Es konnte gezeigt werden, dass die intrinsischen Selbstheilungskräfte des Menschen nicht in der Lage sind die fibrocartilaginäre Sehneninsertion wiederherzustellen. Da die Versagenslast moderner Refixationstechniken jedoch im kurzfristigen Verlauf ausreichend ist, stehen im Hinblick auf ein besseres langfristiges Outcome vermehrt die biologischen Aspekte der knöchernen Sehnenintegration und Sehnenqualität im Vordergrund der aktuellen Forschung. [36, 39, 41, 54, 55, 57-60]

Ziel dieser biomechanisch experimentellen Arbeit war es daher, den Einfluss der Bursa subacromialis auf die knöcherne Sehnenheilung nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion an der Ratte zu untersuchen (die histologischen Untersuchungen sind Bestandteil einer weiteren Arbeit). Die in der Bursa enthaltenen mesenchymalen Stammzellen und Wachstumsfaktoren sollten in Form eines Bursa-Patches zu einer höherwertigeren und biomechanisch messbar besseren Einheilung führen [64, 65]. Zusätzlich sollten die Auswirkungen einer entzündeten Bursa sowie einer unterschiedlichen Heildauer untersucht werden. Hierzu führten wir die Versuche an 204 weiblichen Ratten des Stamms Sprague Dawley durch und bildeten folgende Gruppen:

Gruppe I (Bursa)	Sehennaht mit Bursa-Patch	
	• 6-wöchige Heildauer:	B6
	• 7-wöchige Heildauer:	B7
Gruppe II (Zy mosan)	Sehennaht mit entzündetem Bursa-Patch	
	• 6-wöchige Heildauer:	ZyB6
	• 7-wöchige Heildauer:	ZyB7
Gruppe III (Kontrolle)	Sehennaht <u>ohne</u> Bursa-Patch	
	• 6-wöchige Heildauer:	K6
	• 7-wöchige Heildauer:	K7

Tabelle 6 | Übersicht: Versuchsgruppen

Hauptzielgröße im biomechanischen Zugversuch war die Festigkeit (maximale Ausreißkraft) der Sehnen. Zusätzlich wurden Viskoelastizität und Steifigkeit berechnet. Die Versuche wurden nach 6- bzw. 7-wöchiger Heildauer an den explantierten Humerus-Sehnen-Präparaten durchgeführt.

Im Hinblick auf die Festigkeit der von uns getesteten Sehnen konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen finden und konnten unsere Haupthypothese nicht bestätigen. Auch bezüglich der Viskoelastizität konnten wir unsere Hypothese leider nicht bestätigen. Die Ergebnisse zeigten eine höhere Elastizität der Kontrollgruppen gegenüber den Experimentalgruppen. Der Unterschied zu den Bursagruppen war jeweils signifikant (B6 vs. K6 $p = 0,0018$ | B7 vs. K7 $p = 0,0163$). Die Zymosangruppen zeigten gegenüber den Kontrollen ebenfalls geringere Elastizitätswerte, signifikant zwischen ZyB6 vs. K6 ($p = 0,0016$). Bezüglich der Sehnen-Steifigkeit konnten wir jedoch ein positives Ergebnis erzielen und unsere Hypothese zu Teilen bestätigen. Sowohl die Bursa- als auch die Zymosangruppen zeigten signifikant höhere Messwerte gegenüber den Kontrollgruppen (Ausnahme ZyB7 vs. K7). In der histologischen Untersuchung konnte in der Bursa- und Zymosangruppe gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant größere Region mit Kollagen Typ II im Sehnen-Knochen-Interface gefunden werden ($p < 0,05$).

Obwohl wir unsere Hypothesen vorwiegend nicht bestätigen konnten, sehen wir den Erfolg hinsichtlich der Steifigkeit und der histologischen Ergebnisse als positiven Schritt in der Erforschung der biologischen Augmentation der Rotatorenmanschettenruptur. Andererseits zeigen die übrigen Ergebnisse, welche komplexen Aufgaben noch zu lösen sind. Da unsere Ergebnisse in Hinblick auf die Hauptzielgröße (Festigkeit) keinen biomechanisch messbaren Vorteil zeigen, kann eine intraoperative Applikation eines Bursa-Patches derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

7. Literatur- und Abbildungsverzeichnis

1. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie*. 3. Auflage. 2014: Thieme.
2. Wirth, C., et al., *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 3. Auflage. 2013: Thieme.
3. Massimini, D.F., et al., *In-vivo glenohumeral translation and ligament elongation during abduction and abduction with internal and external rotation*. J Orthop Surg Res, 2012. 7: p. 29.
4. Platzer, W., *Taschenatlas Anatomie in 3 Bänden, Band 1 Bewegungsapparat*. 10. Auflage. 2009.
5. Mochizuki, T., et al., *Humeral insertion of the supraspinatus and infraspinatus. New anatomical findings regarding the footprint of the rotator cuff. Surgical technique*. J Bone Joint Surg Am, 2009. 91 Suppl 2 Pt 1: p. 1-7.
6. Harrasser, N., R. Eisenhart-Rothe, and P. Biberthaler, *Facharztwissen Orthopädie Unfallchirurgie*. 2016: Springer.
7. Burkhart, S.S., *Fluoroscopic comparison of kinematic patterns in massive rotator cuff tears. A suspension bridge model*. Clin Orthop Relat Res, 1992(284): p. 144-52.
8. Appel, H. and C. Stang-Voss, *Funktionelle Anatomie, Grundlagen sportlicher Leistung und Bewegung*. 4. Auflage. 2008: Springer.
9. Echtermeyer, V. and S. Bartsch, *Praxisbuch Schulter*. 2. Auflage. 2005: Thieme.
10. Zilles, K. and B. Tillmann, *Anatomie*. 2010: Springer.
11. Niethard, F., J. Pfeil, and P. Biberthaler, *Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie*. 7 Auflage. 2014: Thieme.
12. Gohlke, F. and A. Hedtmann, *Schulter*. Orthopädie und orthopädische Chirurgie, ed. C. Wirth and L. Zichner. 2002: Thieme.
13. Benjamin, M., et al., *The skeletal attachment of tendons--tendon "entheses"*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2002. 133(4): p. 931-45.
14. Lohr, J.F. and H.K. Uhthoff, *Epidemiology and pathophysiology of rotator cuff tears*. Orthopade, 2007. 36(9): p. 788-95.
15. Schiebler, T.H., W. Schmidt, and K. Zilles, *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
16. Savio L.-Y. Woo, et al., *Injury and Repair of Ligaments and Tendons*. Annual Review of Biomedical Engineering, 2000. 2(1): p. 83-118.
17. Kelc, R., et al., *The Physiology of Sports Injuries and Repair Processes*. 2013: p. 43-86.
18. Brinckmann, P., et al., *Orthopädische Biomechanik*. 2. Auflage. 2012: Universitäts- und Landesbibliothek Münster.
19. Richard, H. and G. Kullmer, *Biomechanik*. 2013: Springer Vieweg.
20. Tempelhof, S., S. Rupp, and R. Seil, *Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders*. J Shoulder Elbow Surg, 1999. 8(4): p. 296-9.
21. Lehman, C., et al., *The incidence of full thickness rotator cuff tears in a large cadaveric population [Abstract]*. Bull Hosp Jt Dis, 1995. 54(1): p. 30-1.

22. Ogata, S. and H.K. Uthoff, *Acromial enthesopathy and rotator cuff tear. A radiologic and histologic postmortem investigation of the coracoacromial arch.* Clin Orthop Relat Res, 1990(254): p. 39-48.
23. Bundesamt, S., *Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2014 (Datensatzstruktur).* Download vom 15.11.2016 als Excel-Datei:
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten.html>.
24. *DIMDI - ICD-10-GM Version 2017 Block M70-M79.* [cited 15.11.2016; Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-m70-m79.htm>.
25. *DIMDI - ICD-10-GM Version 2017 Block S40-S49.* [cited 15.11.2016; Available from: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-s40-s49.htm>.
26. Murray, I.R., et al., *Biologic Treatments for Sports Injuries II Think Tank-Current Concepts, Future Research, and Barriers to Advancement, Part 2: Rotator Cuff.* Orthop J Sports Med, 2016. 4(3): p. 2325967116636586.
27. Loew, M., et al., *[Recommendations for diagnosis and expert assessment of traumatic rotator cuff lesions]*. Unfallchirurg, 2000. 103(5): p. 417-26.
28. Habermeyer, P., P. Magosch, and S. Lichtenberg, *Classifications and Scores of the Shoulder.* 2006: Springer.
29. Ko, J.Y., et al., *Pathogenesis of partial tear of the rotator cuff: a clinical and pathologic study.* J Shoulder Elbow Surg, 2006. 15(3): p. 271-8.
30. Garving, C., et al., *Impingement Syndrome of the Shoulder.* Dtsch Arztebl Int, 2017. 114(45): p. 765-776.
31. Hedtmann, A., *Weichteilerkrankungen der Schulter – Subakromialsyndrome.* Orthopädie und Unfallchirurgie up2date, 2010. 5(03): p. 147-170.
32. Longo, U.G., et al., *Biomechanics of the rotator cuff: European perspective.* Med Sport Sci, 2012. 57: p. 10-7.
33. Yamamoto, A., et al., *Factors involved in the presence of symptoms associated with rotator cuff tears: a comparison of asymptomatic and symptomatic rotator cuff tears in the general population.* J Shoulder Elbow Surg, 2011. 20(7): p. 1133-7.
34. Burkhart, S.S., J.C. Esch, and R.S. Jolson, *The rotator crescent and rotator cable: An anatomic description of the shoulder's "suspension bridge".* Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery, 1993. 9(6): p. 611-616.
35. Scheibel, M. and P. Habermeyer, *Aktuelle klinische Untersuchung der Schulter.* Orthopade, 2005. 34(3): p. 267-83.
36. Euler, S.A., et al., *Current concepts for treatment of massive rotator cuff tears.* Z Orthop Unfall, 2016. 154(1): p. 28-34.
37. Abdul-Wahab, T.A., et al., *Initial treatment of complete rotator cuff tear and transition to surgical treatment: systematic review of the evidence.* Muscles Ligaments Tendons J, 2016. 6(1): p. 35-47.
38. Scheibel, M., *Recurrent defects of the rotary cuff : Causes and therapeutic strategies.* Oper Orthop Traumatol, 2012. 24(6): p. 458-67.
39. Depres-Tremblay, G., et al., *Rotator cuff repair: a review of surgical techniques, animal models, and new technologies under development.* J Shoulder Elbow Surg, 2016.

40. Quigley, R.J., et al., *Biomechanical comparison of single-row, double-row, and transosseous-equivalent repair techniques after healing in an animal rotator cuff tear model*. J Orthop Res, 2013. 31(8): p. 1254-60.
41. Flury, M., *Patch augmentation of the rotator cuff. A reasonable choice or a waste of money?* Orthopade, 2016. 45(2): p. 136-42.
42. Burkhart, S.S., *Arthroscopic treatment of massive rotator cuff tears*. Clinical Orthopaedics & Related Research, 2001(390): p. 107-18.
43. Boszotta, H. and K. Prunner, *Arthroscopically assisted rotator cuff repair*. Arthroscopy, 2004. 20(6): p. 620-6.
44. Nho, S.J., et al., *Biomechanical and biologic augmentation for the treatment of massive rotator cuff tears*. Am J Sports Med, 2010. 38(3): p. 619-29.
45. Rhee, Y.G., N.S. Cho, and J.H. Yoo, *Clinical outcome and repair integrity after rotator cuff repair in patients older than 70 years versus patients younger than 70 years*. Arthroscopy, 2014. 30(5): p. 546-54.
46. Anderson, K., et al., *Outcome and structural integrity after arthroscopic rotator cuff repair using 2 rows of fixation: minimum 2-year follow-up*. Am J Sports Med, 2006. 34(12): p. 1899-905.
47. Gulecyuz, M., et al., *Primary stability of rotator cuff repair: can more suture materials yield more strength?* Int Orthop, 2016. 40(5): p. 989-97.
48. Frank, J.B., et al., *Repair site integrity after arthroscopic transosseous-equivalent suture-bridge rotator cuff repair*. Am J Sports Med, 2008. 36(8): p. 1496-503.
49. Boileau, P., et al., *Arthroscopic repair of full-thickness tears of the supraspinatus: does the tendon really heal?* J Bone Joint Surg Am, 2005. 87(6): p. 1229-40.
50. Tashjian, R.Z., et al., *The effect of comorbidity on self-assessed function in patients with a chronic rotator cuff tear*. J Bone Joint Surg Am, 2004. 86-a(2): p. 355-62.
51. Kamath, G., et al., *Tendon integrity and functional outcome after arthroscopic repair of high-grade partial-thickness supraspinatus tears*. J Bone Joint Surg Am, 2009. 91(5): p. 1055-62.
52. Sugaya, H., et al., *Repair integrity and functional outcome after arthroscopic double-row rotator cuff repair. A prospective outcome study*. J Bone Joint Surg Am, 2007. 89(5): p. 953-60.
53. Zumstein, M.A., et al., *The clinical and structural long-term results of open repair of massive tears of the rotator cuff*. J Bone Joint Surg Am, 2008. 90(11): p. 2423-31.
54. Burkhart, S.S., et al., *Biomechanical validation of load-sharing rip-stop fixation for the repair of tissue-deficient rotator cuff tears*. Am J Sports Med, 2014. 42(2): p. 457-62.
55. Salata, M.J., et al., *Biomechanical evaluation of transosseous rotator cuff repair: do anchors really matter?* Am J Sports Med, 2013. 41(2): p. 283-90.
56. Berebichez-Fridman, R., et al., *The Holy Grail of Orthopedic Surgery: Mesenchymal Stem Cells-Their Current Uses and Potential Applications*. Stem Cells Int, 2017. 2017: p. 2638305.
57. Rothrauff, B.B. and R.S. Tuan, *Cellular therapy in bone-tendon interface regeneration*. Organogenesis, 2014. 10(1): p. 13-28.
58. Cheung, E.V., L. Silverio, and J.W. Sperling, *Strategies in biologic augmentation of rotator cuff repair: a review*. Clin Orthop Relat Res, 2010. 468(6): p. 1476-84.

59. Rodeo, S.A., et al., *Biologic augmentation of rotator cuff tendon-healing with use of a mixture of osteoinductive growth factors*. J Bone Joint Surg Am, 2007. 89(11): p. 2485-97.
60. Uthoff, H.K. and K. Sarkar, *Surgical repair of rotator cuff ruptures. The importance of the subacromial bursa*. J Bone Joint Surg Br, 1991. 73(3): p. 399-401.
61. McCarrel, T.M., T. Minas, and L.A. Fortier, *Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy*. J Bone Joint Surg Am, 2012. 94(19): p. e143(1-8).
62. Savin, D., et al., *Rotator Cuff Healing: Improving Biology*. Operative Techniques in Sports Medicine, 2017. 25(1): p. 34-40.
63. Zumstein, M.A., et al., *The biology of rotator cuff healing*. Orthop Traumatol Surg Res, 2017. 103(1s): p. S1-s10.
64. Utsunomiya, H., et al., *Isolation and characterization of human mesenchymal stem cells derived from shoulder tissues involved in rotator cuff tears*. Am J Sports Med, 2013. 41(3): p. 657-68.
65. Lhee, S.H., et al., *Novel supplier of mesenchymal stem cell: subacromial bursa*. Transplant Proc, 2013. 45(8): p. 3118-21.
66. Steinert, A.F., et al., *Characterization of bursa subacromialis-derived mesenchymal stem cells*. Stem Cell Res Ther, 2015. 6: p. 114.
67. Song, N., et al., *Multipotent Mesenchymal Stem Cells from Human Subacromial Bursa: Potential for Cell Based Tendon Tissue Engineering*. Tissue Engineering Part A, 2014. 20(1-2): p. 239-249.
68. Safi, E., et al., *Migration of Mesenchymal Stem Cells of Bursal Tissue after Rotator Cuff Repair in Rats*. Joints, 2018. 6(1): p. 4-9.
69. Fickscherer, A., et al., *Does footprint preparation influence tendon-to-bone healing after rotator cuff repair in an animal model?* Arthroscopy, 2014. 30(2): p. 188-94.
70. Mahler Convenor, M., et al., *FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units*. Lab Anim, 2014. 48(3): p. 178-192.
71. Galatz, L.M., et al., *Complete removal of load is detrimental to rotator cuff healing*. J Shoulder Elbow Surg, 2009. 18(5): p. 669-75.
72. Fickscherer, A., et al., *Effects of selective paralysis of the supraspinatus muscle using botulinum neurotoxin a in rotator cuff healing in rats*. J Orthop Res, 2013. 31(5): p. 716-23.
73. Hartl, T.K., *Einfluss der selektiven Paralyse des M. supraspinatus auf die knöchernen Sehnenheilung nach Rotatorenmanschettendefekt an der Ratte – eine biomechanische Analyse.*, in *Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation*. 2015, Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
74. Loitsch, T., *Einfluss der Footprint-Präparation auf die knöchernen Sehnenheilung der Supraspinatussehne nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion an der Ratte – eine biomechanische Analyse*, in *Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation*. 2015, Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
75. Soslowky, L.J., et al., *Development and use of an animal model for investigations on rotator cuff disease*. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 1996. 5(5): p. 383-392.

76. Thangarajah, T., et al., *Application of a Demineralized Cortical Bone Matrix and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Model of Chronic Rotator Cuff Degeneration*. Am J Sports Med, 2018. 46(1): p. 98-108.
77. Lebaschi, A., et al., *Animal models for rotator cuff repair*. Ann N Y Acad Sci, 2016.
78. Galatz, L.M., et al., *Delayed repair of tendon to bone injuries leads to decreased biomechanical properties and bone loss*. J Orthop Res, 2005. 23(6): p. 1441-7.
79. Oswald, I., et al., *The influence of cryopreservation and quick-freezing on the mechanical properties of tendons*. J Biomech, 2017. 64: p. 226-230.
80. Lee, A.H. and D.M. Elliott, *Freezing does not alter multiscale tendon mechanics and damage mechanisms in tension*. Ann N Y Acad Sci, 2017. 1409(1): p. 85-94.
81. Hirpara, K.M., P.J. Sullivan, and M.E. O'Sullivan, *The effects of freezing on the tensile properties of repaired porcine flexor tendon*. J Hand Surg Am, 2008. 33(3): p. 353-8.
82. LK-081, *Sensor Head, Wide Spot*. [cited 19.01.2018; Available from: <https://www.keyence.com/products/measure/laser-1d/lk/models/lk-081/index.jsp>.
83. Gulotta, L.V., et al., *Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rotator cuff repair model*. Am J Sports Med, 2009. 37(11): p. 2126-33.
84. Güllich, A. and M. Krüger, *Sport: Das Lehrbuch für das Sportstudium*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
85. Valencia Mora, M., et al., *Application of adipose tissue-derived stem cells in a rat rotator cuff repair model*. Injury, 2014. 45 Suppl 4: p. S22-7.
86. Volman, T.J., T. Hendriks, and R.J. Goris, *Zymosan-induced generalized inflammation: experimental studies into mechanisms leading to multiple organ dysfunction syndrome*. Shock, 2005. 23(4): p. 291-7.
87. Degen, R.M., et al., *The Effect of Purified Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Rotator Cuff Tendon Healing in an Athymic Rat*. Arthroscopy, 2016. 32(12): p. 2435-2443.
88. Kovacevic, D. and S.A. Rodeo, *Biological Augmentation of Rotator Cuff Tendon Repair*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2008. 466(3): p. 622-633.
89. Güleçyüz, M.F., et al., *Allogenic Myocytes and Mesenchymal Stem Cells Partially Improve Fatty Rotator Cuff Degeneration in a Rat Model*. Stem Cell Reviews and Reports, 2018.
90. Oh, J.H., et al., *2013 Neer Award: Effect of the adipose-derived stem cell for the improvement of fatty degeneration and rotator cuff healing in rabbit model*. J Shoulder Elbow Surg, 2014. 23(4): p. 445-55.

8. Abkürzungsverzeichnis

a.-p.	Anterior-posterior
AC	acromioclavicular
Art.	Articulatio
ISP	M. infraspinatus
KGW	Körpergewicht
LBS	Lange Bizepssehne
Lig. / Ligg.	Ligamentum / Ligamenta
M. / Mm.	Musculus / Musculi
MSC	Mesenchymale Stammzelle
N	Newton
Proc.	Processus
RM	Rotatorenmanschette
SSC	M. subscapularis
SSP	M. supraspinatus
TM	M. teres minor
Tub.	Tuberculum
Zuzügl.	zuzüglich

9. Danksagung

Danken möchte ich allen Personen, die mir diese Arbeit ermöglicht und mich bei der Anfertigung bestmöglich unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Peter E. Müller für die Bereitstellung des Themas und für seine fachliche Expertise bei meinen Fragen bedanken.

Ich danke Dr. med. Anja Zhang für die fachlich und persönlich exzellente Betreuung dieser Arbeit. Du hattest jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen und ich konnte mich stets auf dein produktives und konstruktives Feedback verlassen.

Ebenso danke ich Herrn PD Dr. med. Andreas Ficklscherer für die hervorragende Unterstützung, vor allem an den langen Tagen im Walter Brendel Zentrum.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch allen Mitarbeitern des Labors für Biomechanik und experimentelle Orthopädie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson. Danke für den zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz, die Einweisung in die Gerätschaften sowie für die Unterstützung in allen Belangen der Versuchsdurchführung und Auswertung.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern. Für das in mich gesetzte endlose Vertrauen, die Geduld während der Wartezeit auf einen Studienplatz und die jahrelange Unterstützung vor und während meines Studiums. Ohne eure Hilfe hätte ich es niemals so weit geschafft.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an dich Svenja. Für deine Aufmunterungen, dein Verständnis, deine Motivation. Und dafür dass wir uns haben.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Thomas M. Beer, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Einfluss der Bursa subacromialis auf die knöchernen Sehnenheilung nach Rotatorenmanschettenrekonstruktion an der Ratte

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.12.2019

Ort, Datum

Thomas Beer

Unterschrift Doktorand