

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

Biomechanische und biologische Ansätze zur Optimierung der Stabilität der Rotatorenmanschettenrekonstruktion

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach

Orthopädie und Unfallchirurgie

vorgelegt von

Dr. med. Mehmet Fatih Güleçyüz

aus Istanbul

2021



Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	4
2. Problemstellung und Forschungsstand	6
3. Fragestellungen.....	14
4. Projekte für die kumulative Habilitation.....	15
4.1. Einfluss der Zementaugmentierung auf die Primärstabilität von bioresorbierbaren Fadenankern	15
4.2. Verdopplung der Anzahl der Knoten, Nähte und Fadenanker zur Erhöhung der Primärstabilität einer Rotatorenmanschette- Rekonstruktion	22
4.3. Einfluss der Temperatur und des feuchten Milieus auf die biomechanische Testung von Fadenankern verschiedener Werkstoffe.....	33
4.4. Einfluss der Applikation von autologen mesenchymalen Stammzellen und Myozyten auf die fettig degenerativ veränderte Rotatorenmanschettenmuskulatur	40
5. Zusammenfassung und Ausblick	51
6. Literatur	54
7. Originalarbeiten	59
8. Danksagung.....	62

1. Einführung

Die vier Sehnen der Rotatorenmanschettenmuskulatur, bestehend aus den Mm. supraspinatus, infraspinatus, teres minor und subscapularis, konvergieren unter dem Schulterdach zu einer gemeinsamen Sehnenplatte die den proximalen Humerus am Tuberculum majus und minus kappenförmig umschließt. Die Hauptfunktion der Rotatorenmanschette ist die Zentrierung des Humeruskopfes im Glenoid durch die Erzeugung von direkten Kompressionskräften sowie die Rotations-, Abduktions- und Adduktionsbewegungen des Oberarmes.

Die Rotatorenmanschettenläsion ist die häufigste Ursache für Schulterschmerzen und Funktionseinschränkungen in der erwachsenen Bevölkerung. Rupturen der Rotatorenmanschette sind zum größten Teil degenerativ bedingt und die Inzidenz steigt mit fortschreitendem Alter ¹⁻³. Die Ätiologie und Pathogenese der degenerativen Rupturen ist multifaktoriell und kann unter anderem bedingt sein durch eine Hypovaskularisierung der Rotatorenmanschettensehnen im Ansatzbereich, Tendinitiden unterschiedlicher Genese, Einklemmung der Rotatorenmanschettensehnen und anderer Weichteile unter dem Schulterdach durch z.B. anatomische Anlagevarianten des Acromions, eine Acromioclaviculargelenksarthrose oder traumatische Verletzungen wie z.B. Schultergelenksluxationen ⁴⁻⁶.

Nach Verifizierung der Diagnose der Rotatorenmanschettenruptur mittels klinischer Untersuchung und radiologischer Diagnostik (Sonographie, Röntgen, Magnetresonanztomographie) kann die Rotatorenmanschettenruptur abhängig vom Rupturtyp, Rupturgröße und den korrespondierenden funktionellen Defiziten der betroffenen Schulter entweder konservativ oder operativ behandelt werden. Das Alter der Patienten, das Aktivitätsniveau, Compliance und die Begleiterkrankungen sind hierbei zu berücksichtigen. Ziel der konservativen Behandlung ist es, die erhaltenen Anteile der Rotatorenmanschette

sowie die Schulterdepressoren, wie z.B. Mm. trapezius, latissimus dorsi, serratus anterior, pectoralis major und pectoralis minor, zu kräftigen, um der Dezentrierung des Humeruskopfes entgegenzuwirken. Bei Ausbleiben der Besserung unter der konservativen Therapie oder bei Patienten mit einer akuten totalen Ruptur mit drohendem Funktionsverlust und irreversibler fettiger Atrophie der Muskulatur ist die operative Behandlung indiziert.

Die offene bzw. mini-open Operation der Rotatorenmanschette mittels transossären Nähten bzw. Fadenankern war der Goldstandard bis in die späten 90er Jahre und wurde zunehmend durch arthroskopische Rekonstruktionsverfahren ersetzt. Die arthroskopische Rotatorenmanschettenrekonstruktion erzielt vergleichbar gute klinische Ergebnisse wie die offene bzw. das mini-open Verfahren, wobei das Weichteiltrauma sowie die Morbidität und Mortalität signifikant geringer sind ⁷⁻¹⁰. Ziel der operativen Behandlung ist es, die Rotatorenmanschettenruptur vollständig zu verschließen und Rerupturen zu verhindern. Die Rerupturrate ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig wie z.B. Patientenalter, Sehnenbeschaffenheit, Muskelverfettung, Rupturgröße und der Versorgungstechnik. Sie kann bis zu 94% betragen ¹¹⁻¹³. Intrinsische Faktoren wie die Sehnenbeschaffenheit, Rupturgröße, Knochenqualität und der Grad der Muskelverfettung können nicht beeinflusst werden. Dem Operateur stehen aber eine Vielzahl von Versorgungstechniken, Verankerungsmöglichkeiten, Nahtmaterialien und Knotentechniken sowie biologische Augmentierungsverfahren zur Verfügung um eine suffiziente Rekonstruktion der Rotatorenmanschette zu gewährleisten.

2. Problemstellung und Forschungsstand

Ziel der kumulativen Habilitation war es, die biomechanischen und biologischen Faktoren zur Verbesserung des Einwachsens der Sehne bei Rotatorenmanschettenrekonstruktionen zu untersuchen. Bis heute besteht eine hohe Rerupturrate nach Rotatorenmanschettenrekonstruktionen. Die Erfolgsrate einer Rekonstruktion hängt zum einen von der biomechanischen Primärstabilität der Rekonstruktion ab, zum anderen von der biologischen Kapazität zur Heilung, wobei eine ungenügende Primärstabilität die biologische Heilung negativ beeinflusst.

Die Biomechanik der Rotatorenmanschettenrekonstruktion mittels Fadenanker weist drei potentielle Schwachstellen auf: das Fadenanker-Knochen-Interface am knöchernen Footprint des Tuberculum majus, das Faden-Fadenanker-Interface am Körper des Fadenankers sowie das Sehnen-Faden-Interface auf Höhe der Enthese (**Abbildung 1**)¹⁴⁻¹⁸.

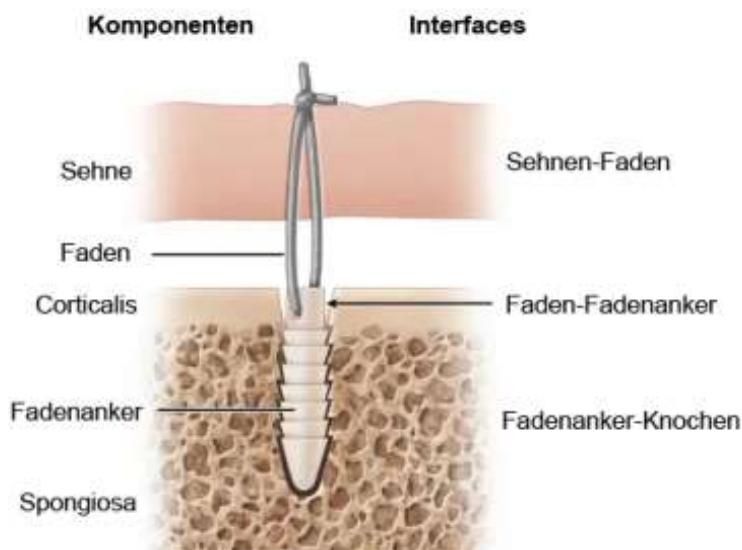


Abbildung 1: Die verschiedenen Interfaces der Rotatorenmanschettenrekonstruktion [Modifiziert aus <https://musculoskeletalkey.com/sutures-and-glenoid-anchors-for-instability/>].

Mit zunehmendem Alter steigt nicht nur die Inzidenz der Rotatorenmanschettenruptur an, sondern auch die der Osteoporose¹⁹⁻²¹. Die Architektur der Spongiosa ist stärker durch die Osteoporose betroffen als die der Corticalis. Nach einer Ruptur der Rotatorenmanschette verändert sich die Beschaffenheit des Knochens auf Höhe des Footprints. Es entsteht eine lokale Osteopenie und dies kann die Primärstabilität der Rekonstruktion beeinträchtigen²²⁻²⁴. Die Augmentierung von orthopädischen und traumatologischen Implantaten (z.B. Wirbelsäuleninstrumentierung, Platten-/Schraubenosteosynthesen, etc.) mit Polymethylmethacrylat (PMMA) Knochenzement ist ein etabliertes Verfahren in der Versorgung von Patienten mit osteoporotischen Knochen; somit kann die Primärstabilität von Implantaten im osteoporotischen Knochen erhöht werden. Um die Osteoporose-assoziierte Versagensrate nach einer Rotatorenmanschettenrekonstruktion mit Fadenanker zu reduzieren, könnte die Zementaugmentierung der Fadenanker eine vorteilhafte adjuvante Maßnahme sein. Wenige Arbeiten befassten sich bis dato mit der Zementaugmentierung von Fadenankern. Postl et al zeigten in einem Case Report wie eine Tuberculum majus Zyste mit Knochenzement im Rahmen einer Rotatorenmanschettenrekonstruktion aufgefüllt wurde²⁵. In experimentellen Arbeiten wurden bis dato nur Fadenanker aus Metall mit einer Zementaugmentierung untersucht²⁶⁻²⁹. In den letzten Jahren haben bioresorbierbare Implantate aus z.B. Polylaktid sowie bioresorbierbarer Knochenzement Einzug in den OP gefunden. Bioresorbierbare Materialien generieren im Gegensatz zu Metallen keine Artefakte in der Magnetresonanztomographie bei der Beurteilung von potentiellen Rezidivrupturen der Rotatorenmanschette. Des Weiteren werden bioresorbierbare Materialien mit der Zeit im Körper resorbiert, im Optimalfall in Knochen umgebaut und müssen im Revisionsfall nicht entfernt werden; die bereits implantierten Fadenanker und der Knochenzement können bei der Implantation eines neuen Fadenankers ggf. nur überbohrt werden. Somit kann intaktes

Knochengewebe am Footprint im Revisionsfall erhalten werden, was für die Osteointegration bzw. Sehnenheilung auf Höhe der Enthese essentiell wichtig ist.

Die biomechanische Primärstabilität der Augmentierung von bioresorbierbaren Fadenankern in der Rotatorenmanschettenversorgung in Kombination mit nicht-resorbierbarem Knochenzement bzw. resorbierbaren Knochenzement an humanen Humeri wurde zum jetzigen Stand der Forschung nicht untersucht und soll mit dieser Arbeit geklärt werden.

Bis vor kurzem wurde ein großes Augenmerk auf die biomechanisch-technisch stabile Sehnenrekonstruktion am Knochen gelegt. Wie wir in vorangegangenen Studien zeigen konnten verlagert sich das „schwächste Glied“ der Rotatorenmanschetten-Verankerungskette somit zunehmend auf das Sehnen-Faden-Interface und die Schnittstellen, wie die Naht- und Verankerungsmaterialien, verlieren an Bedeutung ¹⁴⁻¹⁸. Zur Optimierung der Rotatorenmanschettenrekonstruktion sind eine Vielzahl von neuen Fadenankern und Fäden mit hohen biomechanischen Ausreißkräften entwickelt worden. Vom biomechanischen Aspekt her ist es wichtig, die Primärstabilität an der Enthese auf Höhe des Sehnen-Faden-Interfaces zu optimieren. Zur Erhöhung der Stabilität auf Höhe der Enthese wurde unter anderem die Double-Row Technik eingeführt. Bei der Double-Row Technik werden 1-2 Fadenanker in einer Reihe medial am Footprint und 2 Fadenanker lateral am Footprint implantiert und die Fäden ggf. miteinander überkreuz vernäht um einen erhöhten Anpressdruck der Sehne am Knochen zu gewährleisten (**Abbildung 2**)³⁰.

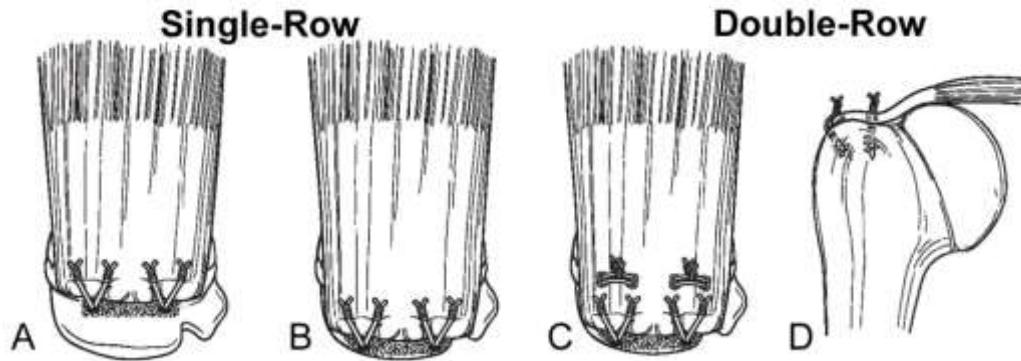


Abbildung 2: (A) Single-Row RM-Rekonstruktion am medialen Footprint. (B) Single-Row RM-Rekonstruktion am lateralen Footprint. (C) Klassische Double-Row RM-Rekonstruktion. (D) Klassische Double-Row RM-Rekonstruktion von coronar. [Modifiziert aus J.G. Trappey & G.M. Gartsman³⁰]

Somit kann durch die Double-Row Technik eine nahezu 100 %-ige Rekonstruktion des Footprints erreicht werden im Vergleich zu der 46–53 %-igen Rekonstruktion durch die Single-Row Technik^{31, 32}. Biomechanisch führt diese Double-Row Technik zu einer erhöhten Primärstabilität, aber in klinischen Studien konnte die Überlegenheit gegenüber der einfachen Single-Row Technik nicht bestätigt werden^{11, 31, 33–35}. Weiterhin unklar bleibt ob die flächige Anpressung des Konstruktes oder nur die vermehrte Anzahl der verwendeten Materialien wie Fadenanker, Fäden und Knoten für die erhöhte biomechanische Stabilität der Double-Row Technik verantwortlich ist. Unklar bleibt auch welches Interface bzw. welche potentielle Schwachstelle der Rotatorenmanschettenversorgung durch die Double-Row Technik am ehesten verbessert wird. Der Einfluss der Verdopplung der Anzahl von Knoten, Fäden bzw. Sehnennähte und Fadenanker mit der Verwendung von humanen Sehnen bzw. Humeri auf die biomechanische Primärstabilität ist mit dieser Arbeit zu untersuchen.

Zur Optimierung der Rotatorenmanschettenrekonstruktion sind über die letzten Jahrzehnte eine Vielzahl von neuen Fadenankern und Fäden mit hohen biomechanischen Ausreißkräften entwickelt worden. Fadenanker vom Schraubtyp mit einem durchgehenden Gewinde und

Fixierung des Nahtmaterials im Ankerkörper haben sich in der arthroskopischen Versorgung der Rotatorenmanschette aufgrund ihrer hohen Primärstabilität bewährt (**Abbildung 3**)^{17, 36}. Die hohe Primärstabilität der Schraubanker wird gewährleistet durch das kraftschlüssige Greifen des Gewindes nicht nur auf Höhe der potentiell als „weicher“ zu wertenden Spongiosa, sondern auch anteilig auf Höhe des harten corticalen Knochens. Des Weiteren ist die Fixierung der ultra-hochmolekularen Polyethylen-Fäden (*engl. ultra high molecular weight polyethylene – UHMWPE*) im Ankerkörper von Vorteil, da dadurch das Einschneiden der kräftigen Fäden wie eine „Drahtsäge“ in die knöchernen Kanten des zylindrischen Anker-Bohrloches verhindert wird (**Abbildung 3**).

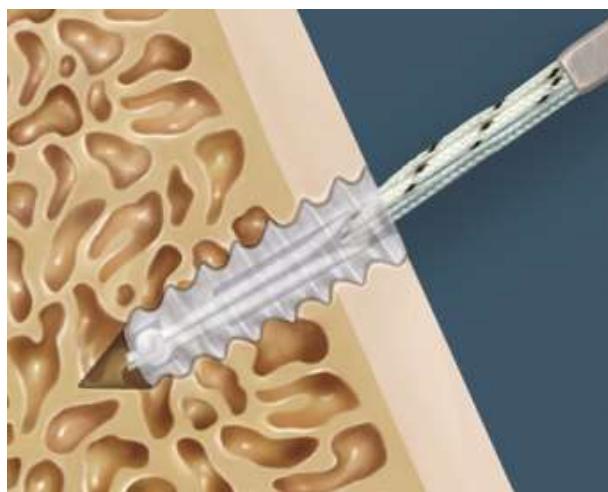


Abbildung 3: Schematische Abbildung von einem Fadenanker vom Schraubtyp mit durchgehendem Gewinde (Fa. Arthrex PLLA Bio-Corkscrew FT) und Fixierung des UHMWPE Fadens im Ankerkörper³⁷.

In den letzten Jahren werden anstatt Metall- bzw. Titanankern zunehmend Fadenanker aus synthetischen Polymeren wie z.B. Polyetheretherketon und resorbierbaren Polymeren wie Polylaktiden wie z.B. Poly-L-Milchsäure (*engl. poly-L-lactic-acid - PLLA*) bzw. β -tricalcium PLLA verwendet, da diese in der MRT-Bildgebung kaum bis keine Artefakte generieren. Diese Werkstoffe besitzen alle unterschiedliche Materialeigenschaften, die sich potentiell auf die biomechanische Primärstabilität auswirken können (s. **Tabelle 1**)³⁸.

Eigenschaft	Titan	PEEK	PGA	PDLA	PLLA
Dichte (g/cm³)	1,4	1,32	1,53	k.A.	1,25
Schmelzpunkt (°C)	1670	334	210	175	170-178
Elastizitätsmodul (N/mm²)	100.000	3700	7000	3000-3500	4000-5000
Reißfestigkeit (N/mm²)	240-750	100	100	50-60	70
Glasübergangstemperatur (°C)	k.A.	143	35	51	54-59
Resorptionszeit	k.A.	k.A.	90-150 Tage	0,75-1,5 Jahre	1-5 Jahre

Tabelle 1: Zusammengefasst sind die Eigenschaften der am häufigsten verwendeten Materialen in der Herstellung von Fadenankern.

Vorangegangene Studien bestätigten, dass das feuchte Milieu sich signifikant auf die Fadenbeschaffenheit und somit auf die biomechanische Stabilität der Nähte und der Knoten auswirkt ¹⁸. Die biomechanische Testung von Fäden und Fadenankern wird grundsätzlich in nicht-physiologischen und trockenen Versuchsaufbauten bei Raumtemperatur durchgeführt ^{14-17, 37, 39-43}. Dieser Testansatz spiegelt nicht unbedingt die klinischen Gegebenheiten während einer arthroskopischen Operation bei Körpertemperatur und feuchtem Milieu wider. Im Vergleich zu Titan sind vor allem resorbierbare Polymere besonders anfällig für irreversible belastungs- und temperaturabhängige Verformungen über die Zeit aufgrund ihres niedrigen Schmelzpunktes, sogar bei Raumtemperatur. Meyer et al. konnten mit einem Versuchsprotokoll zur Bestimmung des Kriechverhaltens zeigen, dass die Primärstabilität von bioresorbierbaren Fadenankern in einem feuchten Milieu, bei Körpertemperatur und mit niedrigen Zugbelastungsgeschwindigkeiten vermindert werden können ^{44, 45}. Allerdings waren die Kriechversuche von Meyer et al. statische Dauerfestigkeitsversuche und simulieren nicht den in-vivo postoperativen Zustand nach einer Rotatorenmanschettenrekonstruktion mit Fadenankern die zyklisch belastet wird.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die biomechanische Primärstabilität von Fadenankern mit einem durchgehenden Gewinde aus verschiedenen Materialien an humanen humeri in einem feuchten Milieu und einem zyklischen Testprotokoll durch

Temperaturunterschiede (Raumtemperatur 22 °C und Körpertemperatur 37 °C), beeinflusst wird.

Die Forschung der vergangenen Jahre beschäftigte sich zunehmend mit den biologischen Aspekten der Rotatorenmanschettenrekonstruktion. In vorangegangenen tierexperimentellen Studien konnten wir zeigen, dass z.B. die Spongiatisierung des Footprint mit der Fräse histologisch und biomechanisch eine signifikant höhere Primärstabilität auf Höhe der Enthese gewährleistet ⁴⁶⁻⁴⁹. An Tiermodellen konnte die Applikation von verschiedenen Wachstumsfaktoren und Zellen wie z.B. plättchenreiches Plasma, Myozyten oder Stammzellen an die Enthese ebenfalls in einem gewissen Maße die Sehnenintegrität fördern, in klinischen Studien aber konnte hinsichtlich der Funktionalität oder reduzierten Rerupturrate der Rotatorenmanschette kein durchschlagender Erfolg erzielt werden ⁵⁰⁻⁵⁵. Nicht nur die Biologie auf Höhe der Enthese ist von großer Wichtigkeit, sondern auch die der Rotatorenmanschettenmuskulatur selbst. Nach einer Rotatorenmanschettenruptur verändert sich die Beschaffenheit der betroffenen Muskulatur; die Muskulatur retrahiert sich, wird atroph und kann sich sogar irreversibel fettig degenerativ verändern und fibrosieren ⁵⁶⁻⁵⁸. Der Grad der Muskelverfettung und der Muskelatrophie korreliert direkt mit dem Ergebnis der Rotatorenmanschettenrekonstruktion und kann als prognostischer Faktor in der Magnetresonanztomographie herangezogen werden ^{56, 58-61}. In Tiermodellen manifestiert sich die Muskelverfettung bereits 6 Wochen nach einer Rotatorenmanschettenruptur und eine vollständige Regeneration im Sinne einer *restitutio ad integrum* kann auch nach einer Rotatorenmanschettenversorgung nicht mehr erreicht werden ^{62, 63}. Am Myocardischämie-Modell der Ratte konnte die lokale Applikation von mesenchymalen Stammzellen (MSC) die Regeneration der Kardiomyozyten fördern, sowie die Herzmuskel- und Pumpfunktion verbessern ⁶⁴⁻⁶⁷. Es existieren kaum Untersuchungen die sich mit der Auswirkung der

Anwendung von mesenchymalen Stammzellen in der Skelettmuskulatur beschäftigen^{68, 69}. Inwiefern die Applikation von mesenchymalen Stammzellen und Myozyten eine degenerativ verfettete Rotatorenmanschettenmuskulatur regenerieren kann und wie die muskuläre Verfettung sich histologisch verändert ist bis dato nicht untersucht worden und wird in dieser Arbeit am Rattenmodell erforscht.

3. Fragestellungen

Mit dieser kumulativen Habilitationsarbeit sollen somit folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Kann die Primärstabilität von modernen bioresorbierbaren Fadenankern vom Schraubtyp mit einem durchgehenden Gewinde in humanen osteoporotischen Knochen mit bioresorbierbarem Knochenzement vergleichbar verbessert werden, wie mit nicht resorbierbarem PMMA-Zement?
2. Wird durch die Verdopplung der verwendeten Knoten, Fäden bzw. Sehnennähte und der Ankerzahl die biomechanische Primärstabilität einer Single-Row Rotatorenmanschettenrekonstruktion an humanen Präparaten erhöht? In welchem Interface wird hier der größte Benefit erreicht?
3. Wird die biomechanische Primärstabilität von Fadenankern mit identischem Verankerungsdesign aber unterschiedlichen Materialien (Metall, synthetischen und bioresorbierbaren Polymeren) in humanen humeri durch die Testbedingungen (feucht-trocken, Körpertemperatur-Raumtemperatur) beeinflusst?
4. Kann durch die Applikation von mesenchymalen Stammzellen oder kultivierten Myozyten die bis dato als irreversibel betrachtete fettige Degeneration der Rotatorenmanschettenmuskulatur beeinflusst und eine *restitutio ad integrum* der Muskulatur erreicht werden?

4. Projekte für die kumulative Habilitation

4.1. Einfluss der Zementaugmentierung auf die Primärstabilität von bioresorbierbaren Fadenankern

Einleitung

Fadenanker zur Rotatorenmanschettenversorgung werden in einem vorgebohrten oder mit einer Ahle vorgeschlagenen Bohrloch am Footprint des Tuberculum majus eingeführt. Regionale Unterschiede in der Knochendichte kann die Primärstabilität des Fadenankers im Knochen erheblich beeinflussen⁷⁰⁻⁷³. *In vitro* wurde die Zementaugmentierung des Bohrloches von Fadenankern in Kadaverpräparaten nur mit Metallankern untersucht^{25, 27-29}. In einer anderen Studie wurden Metallanker mit resorbierbarem Knochenzement augmentiert und in Polyurethan-Schaumstoffblöcken untersucht²⁶. Ziel dieser Studie war es, die biomechanische Primärstabilität von bioresorbierbaren Fadenankern aus PLLA vom Schraubtyp mit durchgehendem Gewinde in osteoporotischen humanen Kadaverpräparaten mit der Augmentierung mit klassischen und bioresorbierbaren Knochenzement zu untersuchen. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Zementaugmentierung eine höhere Primärstabilität erzielen würde als ohne Zementaugmentierung. Wir nahmen an, dass die Augmentierung mit bioresorbierbarem Knochenzement und PMMA vergleichbar ist.

Material und Methoden

Es wurden 8 makroskopisch intakte humane proximale Humeri mit einer mittels qCT gesicherten Osteoporose verwendet. Der trabekuläre Mineralsalzgehalt der Präparate betrug 39,62 mg Ca²⁺-HA/ml (SD ± 17,97). Das durchschnittliche Alter der Präparate betrug 81,9 Jahre (Range 59 - 88 Jahre; SD ± 10,7). Es zeigten sich des Weiteren keine signifikanten

Unterschiede in der Knochendichte der anterioren, mittleren und posterioren Ankerimplantationspositionen am Footprint des Tuberculum majus. Als Fadenanker wurde der bioresorbierbare PLLA Bio-Corkscrew FT der Firma Arthrex (Arthrex Medizinische Instrumente GmbH, München-Freiham, Deutschland) mit 5,5 mm Durchmesser, 14,7 mm Länge und einem durchgehenden Schraubgewinde ausgesucht. Der PLLA Bio-Corkscrew FT ist mit zwei USP Nr. 2 UHMWPE FiberWire Fäden beladen die im Ankerkörper mit einer USP Nr. 2-0 Fadenöse gehalten werden (**Abbildung 4**).

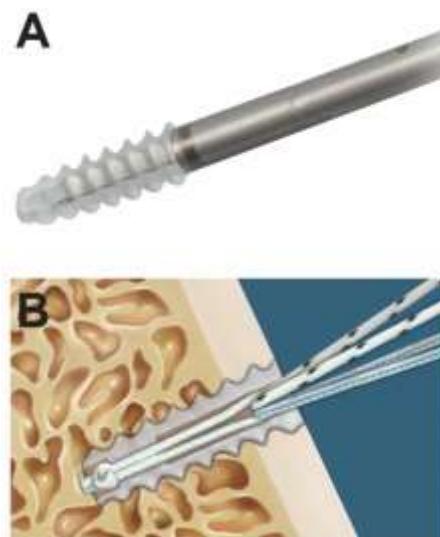


Abbildung 4: (A) PLLA Bio-Corkscrew FT mit Implantationshandgriff und (B) in einer Schemazeichnung im Längsschnitt mit der USP Nr. 2-0 Fadenöse im Ankerkörper und den 2 USP Nr. 2 UHMWPE FiberWire Fäden⁴⁰.

Am Footprint des Tuberculum majus wurden drei Implantationslöcher anterior, mittig und posterior für die Fadenanker mit einer entsprechenden Ahle geschlagen. Die Implantationslöcher, jeweils $n = 8$ pro Gruppe, wurden für die Kontrollgruppe nicht-augmentiert, für die erste Versuchsgruppe mit PMMA Refobacin Bone Cement R (Biomet GmbH, Berlin, Deutschland) augmentiert bzw. für die zweite Versuchsgruppe mit dem bioresorbierbaren Cerament Bone Void Filler (Bonesupport AB, Lund, Schweden) augmentiert. Der Cerament Bone Void Filler besteht zu 40% aus dem osteoinduktiven

Hydroxyapatit (HA) $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ und zu 60% aus dem resorbierbaren α -Calciumsulfat-Hemihydrat. Der Refobacin Bone Cement R besteht aus einem PMMA und Gentamycin Pudergemisch und einem flüssigen Methyl-Methacrylat (MMA) Monomer die zusammengerührt werden. Sofort nach der Augmentierung der Implantationslöcher wurden die Fadenanker implantiert, der Überstand abgetragen und die Zementaushärtung mindestens 10 Minuten abgewartet. Die Position der jeweiligen Gruppen am anterioren, mittigen und posterioren Footprint wurde gleichmäßig alterniert. Die biomechanische Testung erfolgte an der Universalprüfmaschine Zwick Z010/TN2A. Die Humeri wurden an die Universalprüfmaschine mit einer speziellen Halterung und die USP Nr. 2 FiberWire Fäden mit Klemmbacken an die Traverse befestigt. Die Zugrichtung der FiberWire Fäden zur Humerusschaftachse betrug 135° um die physiologische Zugrichtung der Supraspinatussehne zu simulieren. Es wurde ein etabliertes zyklisches Testprotokoll angewandt: 20 N Vorkraft, 20 mm/min Traversengeschwindigkeit, Testbeginn mit 75 N und Erhöhung der Zugbelastung in 25 N Schritten alle 50 Zyklen bis ein Versagen eintritt. Die maximale Ausreißkraft (F_{\max}) in Newton [N], das Displacement des Ankersystems in Millimetern [mm] (irreversible Längung des Verankerungsmechanismus inklusive des Fadens im Knochen bzw. Ankerkörper) und die Versagensmechanismen wurden protokolliert. Die Daten wurden mit der GraphPad Prism Statistiksoftware Version 5.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) und dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis und dem Dunn's Multiple Comparison Tests mit einem Signifikanzniveau von 5% ($p < 0,05$) analysiert.

Ergebnisse

Die mittleren maximalen Ausreißkräfte in den zwei Versuchsgruppen mit der bioresorbierbaren Cerament Knochenzement-Augmentierung und dem PMMA Refobacin

Knochenzement-Augmentierung waren fast identisch mit 206,7 N (SD \pm 65,91) bzw. 206,1 N (SD \pm 49,12). Die mittleren maximalen Ausreißkräfte der nicht-zementierten Kontrollgruppe lag bei 160,0 N (SD \pm 41,16). Trotz der Erhöhung der maximalen Ausreißkräfte um 22 % in den zementierten Gruppen, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen mit $p = 0,1624$ (**Abbildung 5**).

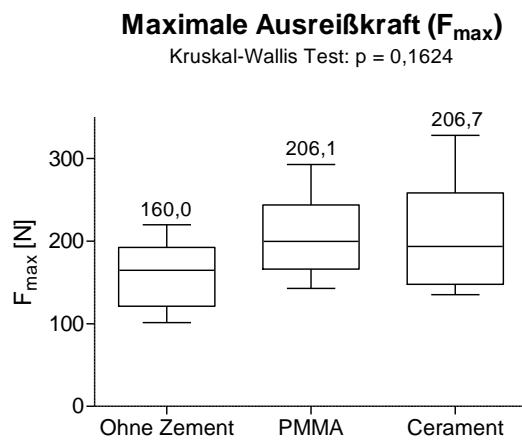


Abbildung 5: Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der maximalen Ausreißkräfte.

Die mit Cerament augmentierten Anker erzielten die niedrigsten mittleren Displacement Werte mit 0,72 mm (SD \pm 0,36) gefolgt von den PMMA Refobacin augmentierten Ankern mit 0,82 mm (SD \pm 0,23) und den nicht augmentierten Ankern mit 1,50 mm (SD \pm 1,46) (**Abbildung 6**). Mit $p = 0,4199$ konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt werden trotz der Verringerung der Displacement-Werte in den PMMA und Cerament augmentierten Gruppen mit 45 % bzw. 52 %.

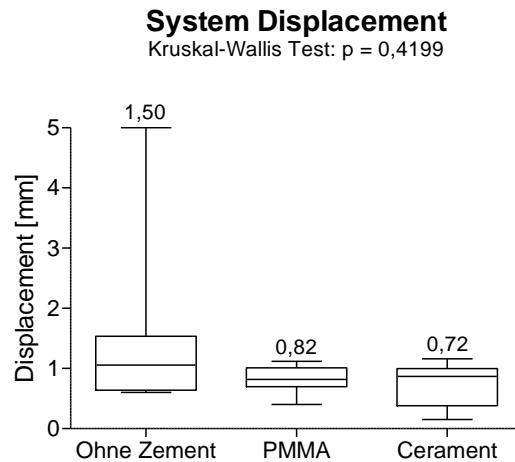


Abbildung 6: Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Displacement-Werte.

Hinsichtlich den Versagensmechanismen konnten nur Ankerdislokationen und Fadenausrisse beobachtet werden; Fadenrisse traten nicht auf. Das Verhältnis der Ankerdislokationen zu Fadenausrisse lag bei der Cerament augmentierten Gruppe bei 8:0, bei der PMMA augmentierten Gruppe bei 7:1 und bei der nicht zementierten Kontrollgruppe ebenfalls bei 7:1. In allen Gruppen traten Ankerdislokationen jenseits der 160 N Schwelle auf. In den beiden zementierten Versuchsgruppen wurde der Fadenanker mitsamt Zementmantel (**Abbildung 7A**) aus dem Footprint herausgerissen; hier zeigte sich eine vollständige Inkorporation des Fadenankers durch den Knochenzement. Die Durchmesser der dislozierten Fadenanker mit dem Knochenzementmantel betrugen bis zu 13 mm und generierten während des Ausreißens nicht unerhebliche Defekte am Footprint (**Abbildung 7B**).

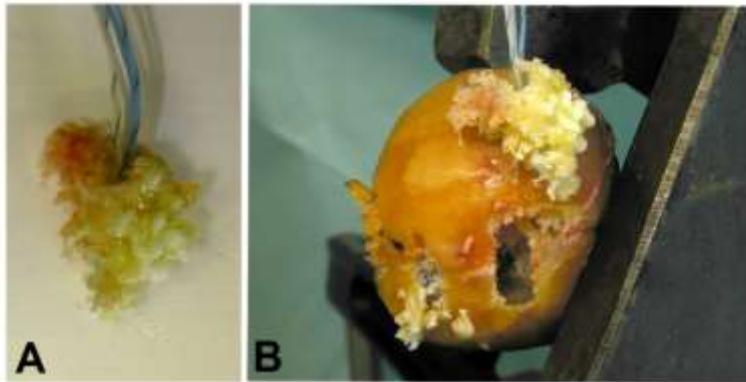


Abbildung 7: (A) Der Bio-Corkscrew FT Fadenanker ist vollständig mit dem PMMA Refobacin Zement ummantelt, der Durchmesser beträgt > 12 mm. (B) Während des Ausreißen des Fadenankers mitsamt Zementmantel ist ein nicht unerheblicher Knochendefekt an dem Footprint entstanden⁴⁰.

Bei den seltenen Fällen von Fadenausrissen konnte jedes Mal ein Aufgehen des Knotens der USP Nr. 2-0 Fadenöse im Ankerkörper beobachtet werden. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass *in vivo* postoperativ ein Fadenanker aus dem Knochen disloziert da das Sehnen-Faden-Interface als das „schwächste Glied“ der Rotatorenmanschetten-Verankerungskette betrachtet wird. Auf Höhe des Sehnen-Faden-Interfaces schneiden die Fäden bereits bei Zugkräften von 80-85 N in die Sehne ein⁷⁴. Daher ist es *in vivo* wahrscheinlicher, dass der UHMWPE Faden in die Rotatorenmanschettensehne einschneidet und die Sehne einreißt. Vor allem bei Ausreißkräften jenseits der 160 N Schwelle wie in diesem Versuch.

Zusammenfassung

Trotz der Erhöhung der maximalen Ausreißkräfte um 22 % und Verringerung des Displacement um bis zu 52 %, konnte durch die Zementierung des bioresorbierbaren Bio-Corkscrew FT in osteopenen Humeri mit PMMA oder Cerament hinsichtlich der Primärstabilität kein signifikanter Unterschied zu der nicht-zementierten Gruppe festgestellt werden. Eine Erklärung für diese Beobachtung ist am ehesten das „fully threaded“ Design des

Bio-Corkscrew FT mit dem durchgehenden Gewinde. Hier greift das Gewinde nicht nur in der weicheren Spongiosa, sondern auch anteilige in der kräftigen Corticalis. Die Corticalis ist weniger von der Osteoporose betroffen als die Spongiosa. Insofern tritt bei der Bio-Corkscrew FT mit diesem Ankerdesign bei zusätzlicher Zementaugmentation im trabekulären Knochen kein zusätzlich positiver Effekt bezüglich der Primärstabilität auf. Fadenanker die sich rein spongiös und formschlüssig subcortical verankern oder Fadenanker vom press-fit Typ besitzen eine niedrigere Primärstabilität als zum Beispiel Schraubanker mit durchgehendem Gewinde oder Fadenanker die sich subcortical verdrängend bzw. verkippend verhaken. Hier könnten Untersuchungen bei rein spongiös verankernden Ankerdesigns möglicherweise andere Ergebnisse ergeben.

Diese Arbeit wurde im Journal „HSS Journal: The Musculoskeletal Journal of Hospital for Special Surgery“ veröffentlicht⁴⁰.

4.2. Verdopplung der Anzahl der Knoten, Nähte und Fadenanker zur Erhöhung der Primärstabilität einer Rotatorenmanschetten-Rekonstruktion

Einleitung

Die biomechanische Primärstabilität einer Rotatorenmanschettenversorgung ist multifaktoriell und kann durch die verwendeten Materialien und Nahttechniken wie z.B. die Double-Row Technik positiv beeinflusst werden. Mit der Single-Row werden weniger Fadenanker und weniger Fäden verwendet, die OP-Zeit ist geringer und die klinischen Ergebnisse vergleichbar mit der Double-Row Technik. Mit der Double-Row Technik ist eine bis zu 100 %-ige Rekonstruktion des Footprints möglich und somit möglicherweise eine bessere Heilung durch den erhöhten Anpressdruck und den besseren flächigen Kontakt am Knochen-Sehnen-Interface. Dafür ist aber die OP-Zeit länger, es werden mehr Anker verbraucht und im schlimmsten Fall entsteht eine muskelnahe Ruptur der Sehne die sehr schwierig zu rekonstruieren ist. Unklar bleibt, ob bei der Double-Row Technik die erhöhte Primärstabilität an der höheren Anzahl der verwendeten Anker liegt oder durch den flächigeren Anpressdruck der Sehne bedingt wird. Anhand der Untersuchung sollte überprüft werden, ob eine höhere Primärstabilität mit einer Single-Row Technik durch die alleinige Verdopplung der Anzahl der Knoten, Sehnennähte oder Fadenanker erreicht werden kann. Des Weiteren soll untersucht werden auf welcher potentiellen Schwachstelle der Rotatorenmanschettenrekonstruktion bzw. auf welchem Interface die Verdopplung der Materialien den größten biomechanischen Effekt erzielt. Dies hätte den Vorteil, dass mit der Anwendung weniger Fadenanker und mehr Fäden bzw. Knoten eine gleichwertige Primärstabilität wie bei der Double-Row Technik erreicht wird⁷⁵. Wir stellten die Hypothese auf, dass die alleinige Verdopplung der Materialien bei einer Single-Row Technik auf den verschiedenen Interfaces die Primärstabilität ebenso signifikant verbessern würde.

Material und Methoden

Die biomechanische Testung wurde an der Universalprüfmaschine Zwick Z010/TN2A (Zwick Roell GmbH & Co KG, Ulm, Deutschland) durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden mit dem Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben und einem 5 % Signifikanzniveau ($p < 0,05$) mit der GraphPad Prism Statistiksoftware Version 5.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) analysiert.

Als erstes wurde die Verdopplung der Knotentechnik untersucht. Hierfür wurden zwei in der Schultergelenksarthroskopie gängige Rutschknoten ausgesucht und zwar der Duncan Knoten ($n = 10$ einzeln; $n = 10$ doppelt), auch Fisherman Knoten genannt, sowie der Roeder Knoten ($n = 10$ einzeln; $n = 10$ doppelt). In der gängigen Literatur ist der Duncan Knoten dem Roeder Knoten biomechanisch überlegen ^{18, 76, 77}. Die Rutschknoten werden außerhalb des Schultergelenkes vorbereitet, mit einem Knotenschieber bis zur Enthese geschoben und dann die beiden Fadenenden mit 4 Halbschlägen fixiert. Als Fadenmaterial wurde der gängige USP Nr. 2 UHMWPE FiberWire Faden der Firma Arthrex (Arthrex Medizinische Instrumente GmbH, München-Freiham, Deutschland) verwendet. Die Duncan und Roeder Knoten wurden um einen Stahlzylinder mit einem Umfang von 30 mm verknotet. Die somit entstandenen 30 mm Fadenschlaufen wurden von dem Zylinder entfernt und mit einer speziellen Fadenhaltevorrichtung an die Universalprüfmaschine befestigt (**Abbildung 8**). Der Duncan und Roeder-Knoten wurden in einer einfachen Konfiguration mit einer Fadenschlaufe ($n = 10$) und in einer doppelten Konfiguration mit zwei Fadenschlaufen ($n = 10$) mit einem etablierten Testprotokoll für Fäden getestet ^{18, 78, 79}. Als Vorlast wurde eine Zugkraft von 10 N angesetzt, die Fäden wurden mit 20 mm/min Traversengeschwindigkeit belastet, Testbeginn war bei 25 N angesetzt und die Zugbelastung wurde in 25 N Schritten alle 100 Zyklen erhöht bis ein Versagen eintrat. Die maximale Ausreißkraft in Newton [N], das System Displacement

in Millimetern [mm] und das klinische Versagen in Newton [N] bei 3 mm Displacement wurden protokolliert.

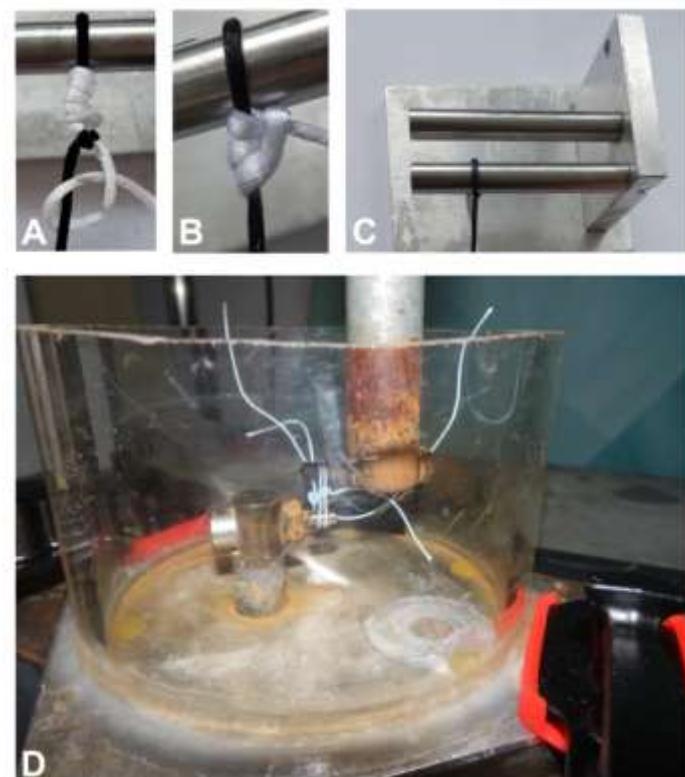


Abbildung 8: (A) Duncan Knoten. (B) Roeder Knoten. (C) Die Duncan und Roeder Knoten wurden um einen Stahlzyylinder mit einem Umfang von 30 mm verknotet. (D) Die 30 mm Fadenschlaufen wurden an die Traverse und Basisplatte der Universaltestmaschine mit einer speziellen Halterung befestigt; dargestellt ist die Testung des Duncan Knotens in einer doppelten Konfiguration mit 2 Fadenschlaufen³⁹.

Als zweites erfolgte dann die Testung der ebenfalls häufig in der Schulterarthroskopie verwendeten Single-Stitch Nähte und modifizierten Mason-Allen Nähte in einer einfachen und doppelten Konfiguration an humanen Rotatorenmanschettensehnen. Insgesamt 24 makroskopisch intakte humane Supraspinatussehnen mit einem durchschnittlichen Alter von 68 Jahren (Range 26 – 95 Jahren, SD \pm 11,55) wurden in 2 Sehnenhälften geteilt. Von den 48 Sehnenhälften wurden randomisiert 4 Gruppen mit $n = 12$ gebildet für die Single-Stitch und modifizierten Mason-Allen Nähte in einer einfachen und doppelten Konfiguration. Als Fadenmaterial wurde ein USP Nr. 2 UHMWPE FiberWire Faden verwendet. Die Nähte wurden ca. 10 mm vom Fadenstumpf entfernt gesetzt; in der doppelten Konfiguration wurde

ein Abstand von mindestens 8 mm zwischen den Nähten eingehalten (**Abbildung 9A**). Die Sehnen wurden mit Klemmen an die Traverse befestigt. Der Abstand zwischen der Naht der Sehne und dem Klemmenende betrug ca. 2 cm. Die Fadenenden wurden anschließend bei 5 cm Länge jeweils mit fünf gegenläufigen Halbschlägen verknotet und mit einer speziellen Konstruktion für Knotenversuche an die Basisplatte befestigt (**Abbildung 9B und 9C**). Ein etabliertes Testprotokoll nach Ma et al wurde verwendet: Vorlast 5 N, 1 mm/Sekunde Traversengeschwindigkeit, Belastung mit 20 Zyklen zwischen 5 N bis 30 N gefolgt von einer linearen Steigerung der Kraft bis zum endgültigen Versagen. Die maximale Ausreißkraft in Newton [N], das System Displacement in Millimetern [mm], das klinische Versagen in Newton [N] bei 3 mm Displacement wurden protokolliert.

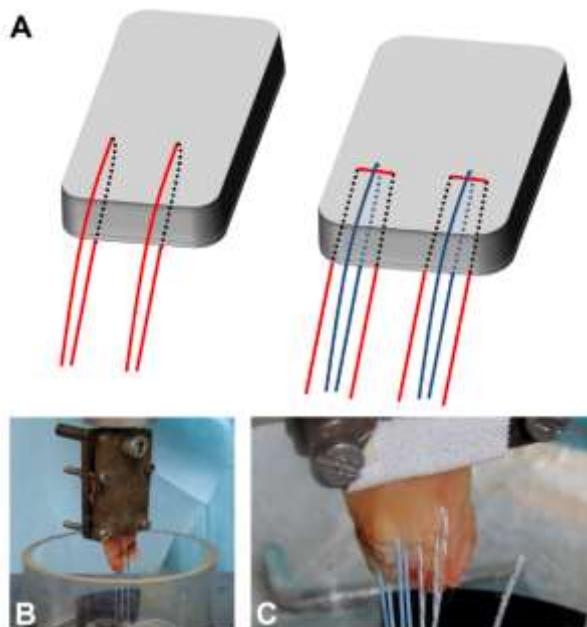


Abbildung 9: (A) Schematische Darstellung der Single-Stich Naht (links) und der modifizierten Mason-Allen-Naht (rechts) jeweils in einer doppelten Konfiguration. (B) Single-Stich Naht in einer doppelten Konfiguration *in-vitro* mit Befestigung der Fäden an die Basisplatte der Universaltestmaschine und der Sehnen mit Klemmen an die Traverse. (C) Modifizierte Mason-Allen Naht in einer doppelten Konfiguration in dem Halteapparat ³⁹.

Zum Schluss wurde ein bioresorbierbarer PLLA Fadenanker vom Schraubtyp mit einem durchgehendem Gewinde, der PLLA Bio-Corkscrew FT mit UHMWPE USP Nr. 2 FiberWire

Fäden der Fa. Arthrex, und ein rein subcortical fixierender Metallfadenanker, der Opus Magnum 2 (**Abbildung 10A**) mit UHMWPE USP Nr. 2 MagnumWire Fäden der Fa. ArthroCare (ArthroCare Inc., Austin, TX, USA), in 10 osteoporotischen humanen Humeri in einer einfachen bzw. doppelten Konfiguration (**Abbildung 10B**) zyklisch mit einem etablierten Studienprotokoll getestet.

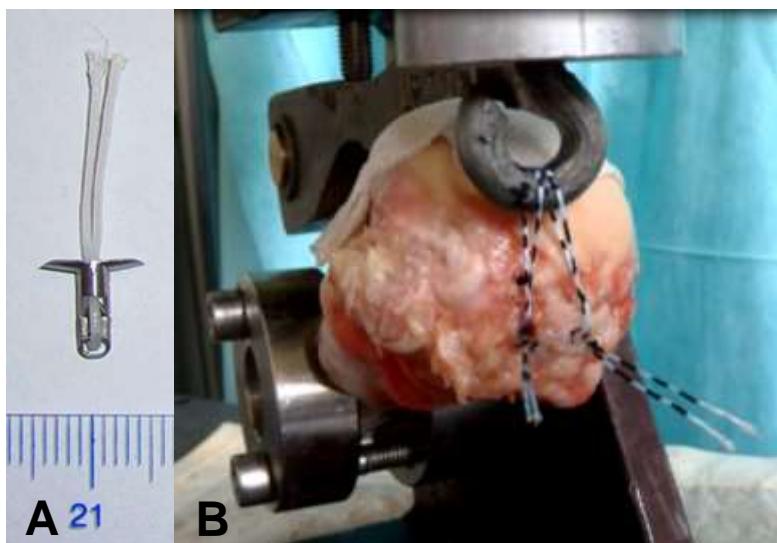


Abbildung 10: (A) Subcortical fixierender Opus Magnum 2 aus Titan mit den MagnumWire Fäden. (B) Hier ist der Opus Magnum 2 in einer doppelten Konfiguration im osteoporotischen Humerus implantiert und an der Universalprüfmaschine fixiert ³⁹.

Bei allen Präparaten wurde vorab mittels quantitativer Computertomographie (qCT) die osteoporotische Knochendichte ($53,27 \text{ mg Ca}^{2+}\text{-HA/ml, SD } \pm 17,96$) bestätigt. Das durchschnittliche Alter der Präparate betrug 75 Jahre (Range 53 – 95 Jahre, $SD \pm 15,51$). In einer vorangegangenen Arbeit erzielte der subcortical verankernder Opus Magnum 2 Anker aus Titan maximale Ausreißkräfte um die 140 N unabhängig von der Knochendichte der verwendeten Humeruspräparate im Vergleich zu den maximalen Ausreißkräften des PLLA Bio-Corkscrew FT mit 225 N ¹⁷. Die Fadenanker wurden nach Herstellerangaben implantiert. Die Position der Fadenanker am anterioren, mittigen und posterioren Footprint wurde gleichmäßig alterniert. Die biomechanische Testung erfolgte an der Universalprüfmaschine Zwick Z010/TN2A. Die Humeri wurden an der Universalprüfmaschine mit einer speziellen

Halterung und die Fäden an der Traverse befestigt. Die Zugrichtung der Fäden zur Humerusschaftachse betrug 135° um die physiologische Zugrichtung der Supraspinatussehne zu simulieren. Es wurde ein etabliertes zyklisches Testprotokoll angewandt: 20 N Vorkraft, 20 mm/min Traversengeschwindigkeit, Testbeginn mit 75 N und Erhöhung der Zugbelastung in 25 N Schritten alle 50 Zyklen bis ein Versagen eintritt. Die maximale Ausreißkraft (F_{\max}) in Newton [N], das Displacement des Ankersystems in Millimetern [mm] und die Versagensmechanismen wurden protokolliert.

Ergebnisse

Die Verdopplung der Duncan Knoten zeigte eine nicht-signifikante Erhöhung der mittleren maximalen Ausreißkräfte um 24 % von 142,5 N auf 188,5 N (**Abbildung 11**). Die Verdopplung der Duncan Knoten verringerte die mittleren Displacement-Werte signifikant von 0,348 mm auf 0,241 mm (46,8 %) mit $p = 0,01$ (**Abbildung 11**) und die mittleren Ausreißkräfte bis zum klinischen Versagen konnten signifikant von 105,0 N auf 137,5 N (23,6 %) erhöht werden mit $p = 0,0153$ (**Abbildung 11**).

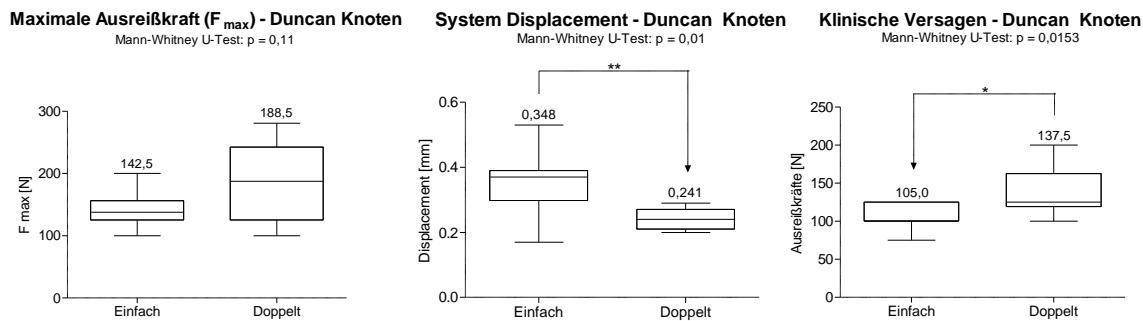


Abbildung 11: Nicht-signifikante Erhöhung der maximalen Ausreißkräfte nach Verdopplung der Anzahl der Duncan Knoten aber signifikante Verringerung der Displacement-Werte und signifikante Erhöhung des klinischen Versagens.

Die Verdopplung der Anzahl der Roeder Knoten zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der mittleren maximalen Ausreißkraft von 142,5 N auf 256,7 N (44,5 %) mit $p = 0,0012$ (**Abbildung 12**). Das mittlere Displacement verringerte sich signifikant von 0,46 mm auf 0,20 mm (55,2 %) mit $p = 0,0001$ (**Abbildung 12**). Die mittlere Ausreißkraft während dem klinischen Versagen konnte signifikant von 82,5 N auf 155,0 N (46,8 %) erhöht werden mit $p = 0,0001$ (**Abbildung 12**). Als Versagen konnte nur das Durchrutschen des Fadens durch den Knoten beobachtet werden; Fadenrisse traten nicht auf.

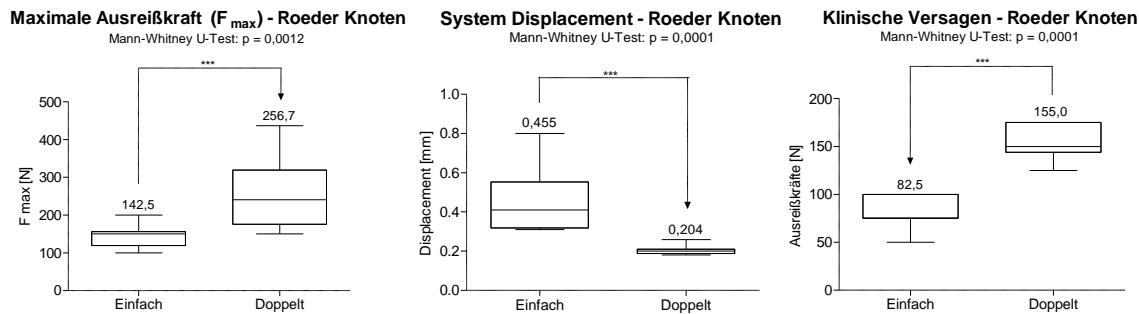


Abbildung 12: Signifikante Erhöhung der maximalen Ausreißkräfte, signifikante Verringerung der Displacement-Werte und signifikante Erhöhung der Ausreißkräfte während dem klinischen Versagen nach Verdopplung der Anzahl der Roeder Knoten.

Die mittleren maximalen Ausreißkräfte konnten durch die Verdopplung der Anzahl der Single-Stitch Nähte signifikant von 89,88 N auf 166,9 N (46,1 %) erhöht werden mit $p = 0,0002$ (**Abbildung 13**). Die Verdopplung der Anzahl der Single-Stitch Nähte verringerte das mittlere Displacement signifikant von 2,12 mm auf 0,91 mm (57,1 %) mit $p = 0,0002$ (**Abbildung 13**). Das klinische Versagen bei 3 mm Displacement konnte ebenfalls signifikant von 50,0 N auf 85,92 N (41,8 %) erhöht werden mit $p = 0,001$ (**Abbildung 13**). Alle Nähte versagten durch das Einschneiden des Fadenmaterials durch die Sehne.

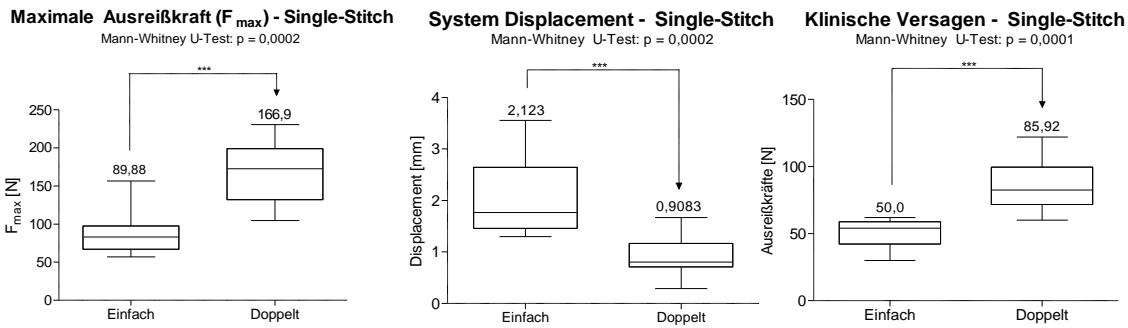


Abbildung 13: Signifikante Erhöhung der maximalen Ausreißkräfte, signifikante Verringerung der Displacement-Werte und signifikante Erhöhung der Ausreißkräfte während dem klinischen Versagen nach Verdopplung der Anzahl der Single-Stitch Nähte.

Durch die Verdopplung der Anzahl der Mason-Allen Nähte konnte die mittlere maximale Ausreißkraft signifikant um 39,6 % von 196,4 N auf 324,9 N erhöht werden mit $p = 0,0011$. Das Displacement wurde durch die Verdopplung der Mason-Allen-Nähte nicht signifikant beeinflusst mit $p = 0,66$ (**Abbildung 14**). Das klinische Versagen konnte signifikant von 94,25 N auf 139,8 N (32,6 %) verbessert werden mit $p = 0,0281$ (**Abbildung 14**).

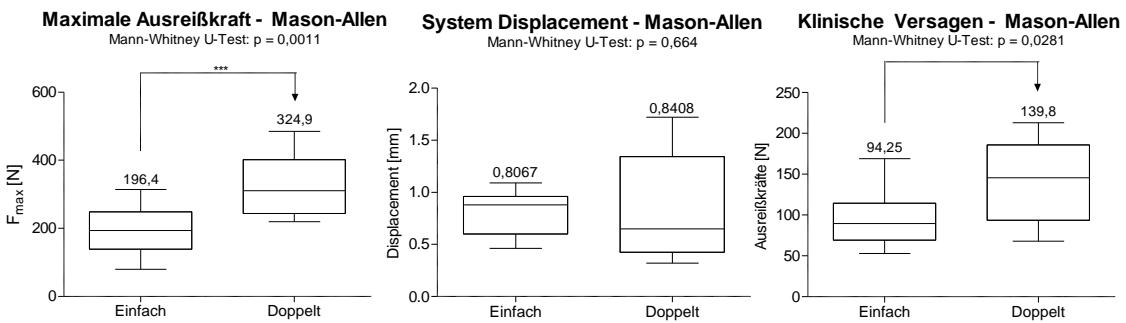


Abbildung 14: Die maximalen Ausreißkräfte und die Ausreißkräfte während dem klinischen Versagen konnten durch die Verdopplung der Anzahl der Mason-Allen Nähte signifikant erhöht werden. Das mittlere Displacement wurde durch die Verdopplung der Mason-Allen Nähte nicht beeinflusst.

Die Verdopplung der Anzahl der Opus Magnum 2 Fadenanker führte zu einer signifikanten Erhöhung der maximalen Ausreißkräfte von 132,0 N auf 195,0 N (32,3 %) mit $p = 0,0014$ (**Abbildung 15**). Das Displacement verringerte sich signifikant von 3,53 mm auf 1,84 mm (47,8 %) mit $p = 0,0232$ (**Abbildung 15**). Das klinische Versagen konnte signifikant von 95 N

auf 142 N (33,1 %) erhöht werden mit $p = 0,0014$ (**Abbildung 15**). In der einfachen Konfiguration konnten 7 Fadenausrisse beobachtet werden; das Fadenmaterial rutschte durch den Fadenverriegelungsmechanismus im Ankerkörper durch. Ankerdislokationen traten 3 Mal auf. In der doppelten Konfiguration konnten 8 Fadenausrisse und 2 Ankerdislokationen beobachtet werden. Risse des MagnumWire Fadens traten in beiden Konfigurationen nicht auf.

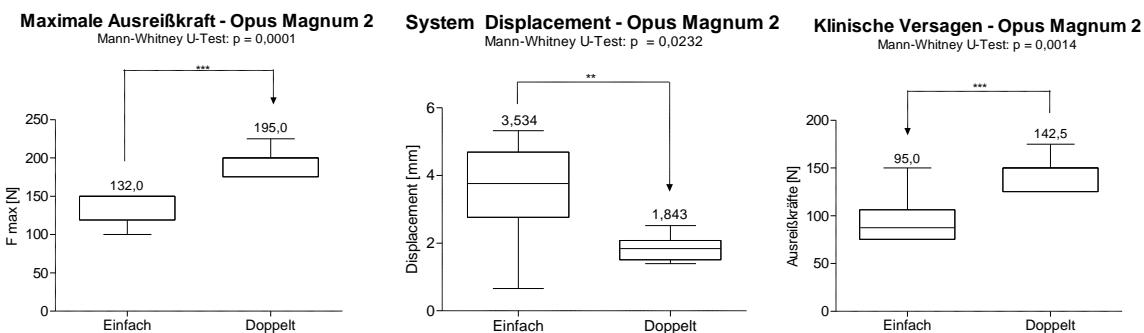


Abbildung 15: Die Verdopplung der Anzahl der Opus Magnum 2 Fadenanker führte zu einer signifikanten Erhöhung der maximalen Ausreißkräfte, signifikanten Verringerung der Displacement-Werte und signifikanten Erhöhung der Ausreißkräfte während des klinischen Versagens.

Die maximalen Ausreißkräfte des Bio-Corkscrew FT konnten nach der Verdopplung der Ankerzahl von 232,5 N auf 317,5 N (26,8 %) signifikant verbessert werden mit $p = 0,0251$ (**Abbildung 16**). Das Displacement konnte nicht signifikant von 0,85 mm auf 0,64 mm (24,7 %) reduziert werden mit $p = 0,3443$ (**Abbildung 16**). Das klinische Versagen konnte nicht signifikant von 182,5 N auf 210,0 N (13,1 %) erhöht werden mit $p = 0,2342$. (**Abbildung 16**). In der einfachen Konfiguration konnten 5 Ankerdislokationen, 2 Fadenausrisse aus der USP Nr. 2-0 Fadenöse und 3 Fadenrupturen (2 Mal auf Höhe der Klemmbacken und 1 Mal auf Höhe der Knochenkante) beobachtet werden. In der doppelten Konfiguration konnten 8 Ankerdislokationen und 2 Fadenrupturen auf Höhe der Klemmbacken beobachtet werden.

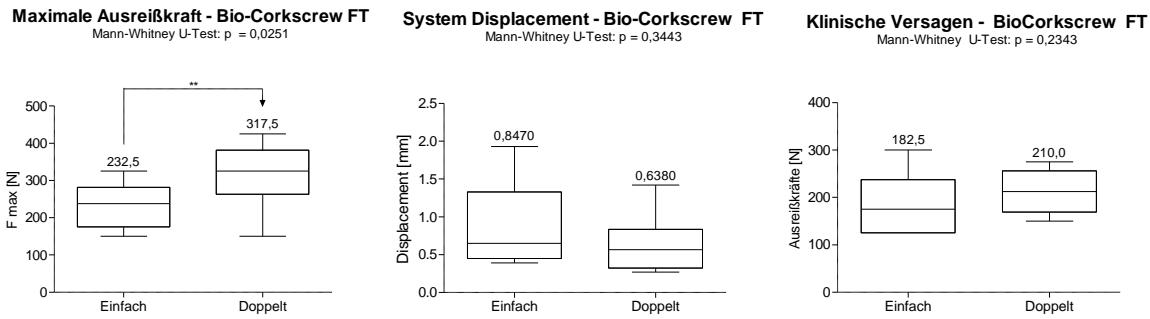


Abbildung 16: Verdopplung der Anzahl der Bio-Corkscrew FT Fadenanker zeigte eine signifikante Erhöhung der maximalen Ausreißkräfte, nicht-signifikante Verringerung des Displacements und nicht-signifikante Erhöhung der Ausreißkräfte während des klinischen Versagens.

Zusammenfassung

Obwohl der Roeder Knoten dem Duncan Knoten als biomechanisch unterlegen betrachtet wird, erreichte die Verdopplung des Roeder Knotens (256,7 N) sogar höhere maximale Ausreißkräfte als die Verdopplung des Duncan Knotens (188,5 N); das klinische Versagen und die Displacement-Werte waren aber vergleichbar. Die niedrigsten maximalen Ausreißkräfte konnten auf Höhe des Sehnen-Faden-Interfaces mit einer einfachen Single-Stitch Naht (89,88 N) generiert werden; das „schwächste Glied“ der Rotatorenmanschetten-Verankerungskette erscheint weiterhin auf Höhe des Sehnen-Faden-Interfaces zu sein. Dies kann aber erheblich verbessert werden, wenn zum Beispiel die modifizierte Mason-Allen Naht, vor allem in einer doppelten Konfiguration, angewandt wird; hier konnten maximale Ausreißkräfte jenseits der 300 N Grenze verzeichnet werden. Die Ankerwahl kann maßgeblich die Primärstabilität der Rotatorenmanschettenrekonstruktion beeinflussen. In dieser Arbeit war die Primärstabilität des Bio-Corkscrew FT der des Opus Magnum 2, in beiden Konfigurationen, deutlich überlegen. Obwohl der Opus Magnum 2 sich auch subcortical verankert, versagte der Fadenhaltemechanismus im inneren des Ankerkörpers bei niedrigeren Ausreißkräften als bei dem Bio-Corkscrew FT. Während bei dem Opus Magnum 2 System vornehmlich das Fadenmaterial dislozierte bzw. ausriß, konnten beim Bio-

Corkscrew FT hauptsächlich Ankerdislokationen beobachtet werden. Eine Dislokation des Bio-Corkscrew FT würde im Revisionsfall bedeuten, dass nicht nur ein großer freier Gelenkkörper im Glenohumeralgelenk entsteht, sondern auch großer knöcherner Defekt am Footprint wegen der Ankergöße. Dies wäre umso kritischer wenn mehrere Bio-Corkscrew FT Fadenanker z.B. bei einer Double-Row Rekonstruktion gleichzeitig dislozieren würden.

Zusammenfassend kann bestätigt werden, dass durch die alleinige Verdopplung der Befestigungsmaterialien an verschiedenen Interfaces der Rotatorenmanschettenversorgung mit einer Single-Row Technik die Primärstabilität sich signifikant durch die verbesserte Lastverteilung optimieren lässt. Mit der entsprechenden Faden- bzw. Knotenkombination kann sogar das „schwächste Glied“ der Rotatorenmanschetten-Verankerungskette auf Höhe des Sehnen-Faden-Interfaces signifikant erhöht werden und erreicht Werte jenseits der 300 N Schwelle die bis dato hauptsächlich dem Knochen-Anker-Interface vorbehalten waren. Die Verdopplung der Nahtmaterialien einer Single-Row Rotatorenmanschettenrekonstruktion nähern sich den in der Literatur beschriebenen durchschnittlichen biomechanischen maximalen Ausreißkräften einer Double-Row Rekonstruktion mit 353,2 N (Range 162,8 N bis 644,2 N) an^{33, 35, 80, 81}. Diese Ergebnisse suggerieren, dass z.B. ein Fadenanker der mit 2 oder 3 Fäden beladen ist, eine ähnliche Primärstabilität aufweisen kann wie 2 oder 3 Fadenanker die mit jeweils einem Faden beladen sind.

Diese Arbeit wurde im Journal „International Orthopaedics“ veröffentlicht³⁹.

4.3. Einfluss der Temperatur und des feuchten Milieus auf die biomechanische Testung von Fadenankern verschiedener Werkstoffe

Einleitung

Üblicherweise werden die biomechanischen Testungen in nicht-physiologischen, trockenen Versuchsaufbauten bei Raumtemperatur von ca. 22° C durchgeführt und spiegeln nicht die klinischen Gegebenheiten während einer Arthroskopie wieder. Das feuchte Milieu und die Temperatur können sich signifikant auf die Materialeigenschaften auswirken. Ziel dieser Studie war es die biomechanische Primärstabilität von Schraubankern mit einem durchgehenden Gewinde und fast identischem Verankerungsdesign bestehend aus unterschiedlichen Materialien (Titan, PEEK, PLLA, β -Trikalziumphosphat PLLA) mit unterschiedlichen Schmelz- bzw. Glasübergangstemperaturen in einem Wasserbad bei Zimmer- und Körpertemperatur unter zyklischer Belastung zu überprüfen.

Material und Methoden

Von der Firma Arthrex (Arthrex Medizinische Instrumente GmbH, München-Freiham, Deutschland) wurden vier Fadenanker mit einem durchgehenden Gewinde für die Rotatorenmanschettenrekonstruktion ausgesucht (**Abbildung 17**):

- Corkscrew FT II – Titan; 5,5 mm Durchmesser x 16,3 mm Länge
- PEEK Corkscrew FT – Polyetheretherketon; 5,5 mm Durchmesser x 14,7 mm Länge
- Bio-Corkscrew FT – PLLA; 5,5 mm Durchmesser x 14,7 mm Länge
- Bio-Composite Corkscrew FT – β -TCP-PLLA; 5,5 mm Durchmesser x 14,7 mm Länge

Alle Fadenanker waren mit einem United States Pharmacopeia (USP) No. 2 UHMWPE FiberWire Faden beladen.



Abbildung 17: Von oben nach unten: Titan Corkscrew FT II, PEEK Corkscrew FT, PLLA Bio-Corkscrew FT, β -TCP-PLLA Bio-Composite Corkscrew FT³⁸.

Es wurden jeweils 6 Fadenanker aus jedem Material für die zyklische biomechanische Testung verwendet. Es wurden insgesamt 13 gesunde humane Kadaverhumeri verwendet; das durchschnittliche Alter der Präparate betrug 56,5 Jahre (Range 36 - 72 Jahre; SD \pm 12,4). Vorab wurde die trabekuläre Knochendichte des Footprints der Kadaverpräparate mit dem Somatom Sensation 64 Computertomogramm (Siemens AG, München, Deutschland) und der Syngo Osteo CT Software (Siemens AG, München, Deutschland) bestimmt und betrug im Durchschnitt 108,6 mg Ca²-HA/ml (Range 96,5 – 129,2 mg Ca²-HA/ml; SD \pm 8,72). Mit einer Ahle wurden 3 Implantationslöcher am Footprint des Tuberculum majus für die Fadenanker geschlagen. Der Abstand zwischen den Implantationslöchern betrug mindestens 1 cm damit die Implantate miteinander nicht interferieren und damit eine stabile Knochenbrücke zwischen den Bohrlöchern erhalten wird. Die Position der 4 verschiedenen Fadenanker in den 3 Implantationslöchern am Footprint wurde von ventral nach dorsal alterniert. Nach der Implantation der Fadenanker wurden die proximalen Humeri in einem speziell konstruierten Wassertank aus Acrylglas und Polyvinylchlorid und einer Knochen-Haltevorrichtung aus Edelstahl positioniert (**Abbildung 18**).

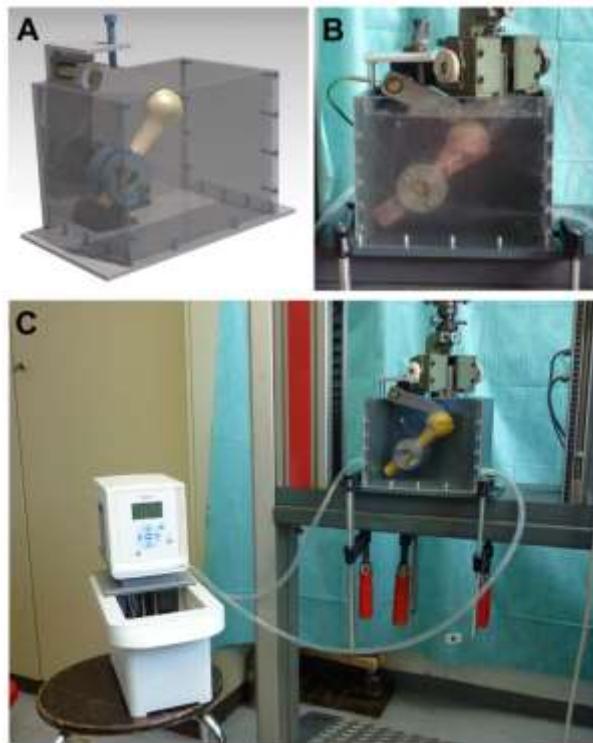


Abbildung 18: (A) Spezieller Wassertank aus Acrylglas und PVC mit integrierter Humerusfixierung aus Edelstahl in 3D CAD Modell. (B) Wassertank mit befestigtem Humeruspräparat. (C) Versuchsaufbau an der Universalprüfmaschine mit Wassertank und Thermostat³⁸.

In einem Winkel von 135° zur Humerusschaftachse wurden die UHMWPE FiberWire Fäden belastet um die physiologische Zugrichtung der Supraspinatussehne zu simulieren. Der Wassertank wurde mit einer physiologischen Kochsalzlösung (0,9 %) befüllt und die Raumtemperatur von 22 °C bzw. Körpertemperatur von 37 °C wurden mit dem SC100 Einhängethermostat (Thermo Fisher Scientific, Schwerte, Deutschland) aufrechterhalten (Abbildung 18C). Die Temperatur der proximalen Humeri wurden mit einem zusätzlichen Einstech-Temperaturfühler Typ K (Thermo Fisher Scientific, Schwerte, Deutschland) überwacht. Die FiberWire Fäden wurden mit Klemmbacken an die Traverse der Universalprüfmaschine Zwick Z010/TN2A (Zwick Roell GmbH & Co KG, Ulm, Deutschland) befestigt. Der Abstand zwischen den Klemmbacken und der Ankerimplantationsstelle betrug zwischen 30-35 mm. Jeder Fadenanker wurde einzeln mit einem etablierten zyklischen Testprotokoll belastet: 20 N Vorkraft, 20 mm/min Traversengeschwindigkeit, Testbeginn mit 75 N und Erhöhung der Zugbelastung in 25 N

Schritten alle 50 Zyklen bis ein Versagen eintritt. Die maximale Ausreißkraft (F_{\max}) in Newton [N], das System Displacement in Millimetern [mm] und die Versagensmechanismen wurden protokolliert. Die generierten Daten wurden mit dem Mann-Whitney U-Test für unabhängige Stichproben und einem 5 % Signifikanzniveau ($p < 0,05$) sowie den Kruskal-Wallis- und Dunn's Multiple Comparison Tests mit der GraphPad Prism Statistiksoftware Version 5.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) analysiert.

Ergebnisse

Die durchschnittlichen maximalen Ausreißkräfte aller getesteten Fadenanker bei Raumtemperatur und Körpertemperatur lagen über 200 N. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der maximalen Ausreißkräfte der getesteten Fadenanker (**Abbildung 19**).

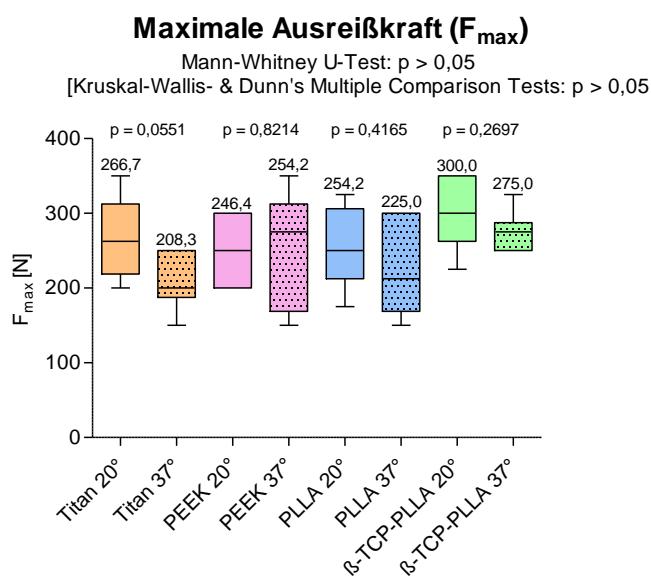


Abbildung 19: Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der maximalen Ausreißkräfte.

Obwohl die mittleren Displacement-Werte für die Polymer-Anker (PEEK Corkscrew FT: 20,8%; PLLA Bio-Corkscrew FT: 8,2%; β -TCP-PLLA BioComposite Corkscrew FT: 21,3%)

bei 37 °C Körpertemperatur geringfügig höher waren als bei 20 °C Raumtemperatur konnten keine Signifikanzen zwischen den Gruppen festgestellt werden (**Abbildung 20**).

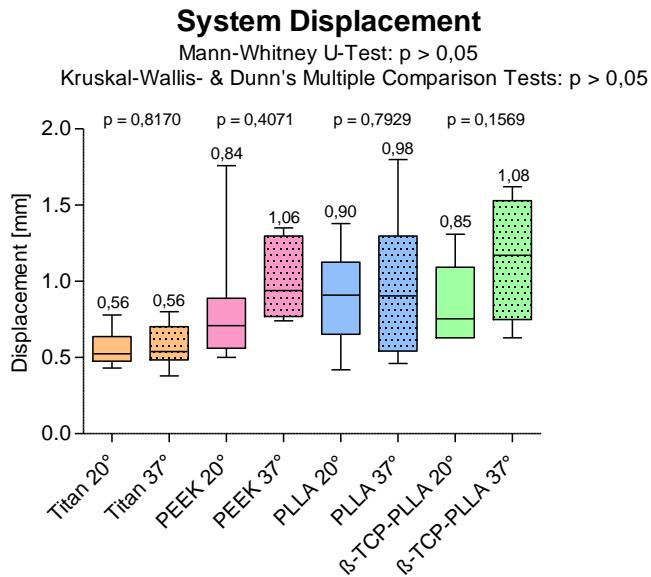


Abbildung 20: Trotz der leicht erhöhten Displacement-Werte der Polymer-Fadenanker (PEEK, PLLA, β -TCP-PLLA) konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Displacement-Werte beobachtet werden.

Beim Titan Corkscrew FT II konnten 4 Ankerdislokationen bei 20 °C und 4 Fadenausrisse bei 37 °C festgestellt werden; hier versagte die USP Nr. 2-0 Fadenöse und die USP Nr. 2 FiberWire Fäden rutschen durch bzw. dislozierten (**Abbildung 21**). Die Versagensmechanismen bei den PEEK- und PLLA-Ankern waren ähnlich verteilt bezüglich Ankerdislokationen aus dem Knochen und Fadenausrisse aus dem Ankersystem und waren unabhängig von der Temperatur. Lediglich beim bioresorbierbaren β -TCP-PLLA Fadenanker konnten Ankerverformungen mit Ankerbrüchen beobachtet werden. Dadurch kam es zu einem Versagen der USP Nr. 2-0 Fadenöse und der USP Nr. 2 FiberWire Faden dislozierte; diese Beobachtung war unabhängig von der Temperatur. Die Versagensmechanismen sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Die Anzahl der Ankerdislokationen ($p < 0,0001$) und Fadenausrisse ($p < 0,05$) waren signifikant höher im Vergleich zu Fadenrissen. Die Korrelationsanalyse zeigte, dass die maximale Ausreißkraft ($r = 0,83$) und das Displacement ($r = 0,91$) des Titan Corkscrew FT II Anker bei 37 °C und 20 °C positiv mit der trabekulären

Knochendichte korreliert. Die maximalen Ausreißkräfte und die Displacement-Werte aller anderen Fadenanker waren durch die Knochendichtewerte der Präparate nicht beeinflusst.

Anker / Temperatur	Ankerdislokation	Fadenausrisse	Fadenrisse
Corkscrew® FT II / 20°C	4	1	1
Corkscrew® FT II / 37°C	2	4	1
PEEK Corkscrew® FT / 20°C	5	1*	1
PEEK Corkscrew® FT / 37°C	5	1*	0
Bio-Corkscrew® FT / 20°C	4	2	0
Bio-Corkscrew® FT / 37°C	4	1*	1
BioComposite Corkscrew® FT / 20°C	3	3#	0
BioComposite Corkscrew® FT / 37°C	2	4#	0

Tabelle 2: Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Displacement-Werte. * Durchrutschen bzw. dislozieren der USP No. 2-0 FiberWire Fadenöse; # Bruch des BioComposite Corkscrew FT Ankerkörpers, dass ein Durchrutschen der FiberWire Fadenöse begünstigt.

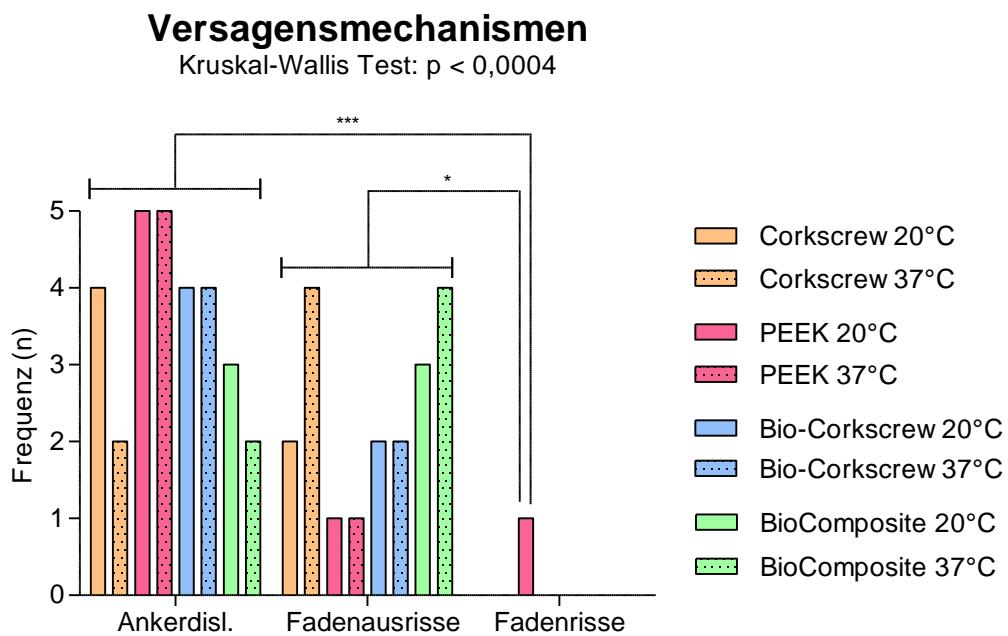


Abbildung 21: Ankerdislokationen und Fadenausrisse traten signifikant häufiger auf als Fadenrisse.

Zusammenfassung

Die maximalen Ausreißkräfte sind durch das feuchte Milieu und die Temperaturunterschiede unbeeinträchtigt. Die Temperaturerhöhung von 20 °C auf 37 °C scheint die Displacement-Werte der Polymer-Fadenanker (PEEK, PLLA, β -TCP-PLLA) geringfügig und nicht

signifikant zu beeinflussen. Unklar ist ob diese geringfügige Veränderung auf das Ankermaterial oder Fadenmaterial zurückzuführen ist. Dies sollte weiterführend abgeklärt werden. Bei den Titan, PEEK und PLLA Fadenankern sehen wir eine gleichmäßige Verteilung der Versagensmechanismen. Lediglich der β -TCP-PLLA Ankerkörper brach während der Testung in mehr als 50% der Fälle unabhängig von der Temperatur. Ob das feuchte Milieu eine hydrolytische Zersetzung des β -TCP-PLLA Ankers kurz nach der Ankerimplantation begünstigt, ist zu klären. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Temperaturunterschiede von 20 °C und 37 °C die Primärstabilität und die Versagensmechanismen der getesteten Fadenanker aus Polymerstoffen und Titan nicht signifikant beeinflussen.

Diese Arbeit wurde im Journal “Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery“ publiziert³⁸.

4.4. Einfluss der Applikation von autologen mesenchymalen Stammzellen und Myozyten auf die fettig degenerativ veränderte Rotatorenmanschettenmuskulatur

Einleitung

Rotatorenmanschettenrupturen führen klinisch zu Funktionseinschränkungen und auf zellulärer Ebene im nicht mehr belasteten Sehnenanteil zu einer irreversiblen Muskelverfettung und Muskelatrophie innerhalb von wenigen Wochen durch die Verkürzung der Muskelfasern und Abnahme der Sarcomeren. Auch nach einer erfolgreichen Naht der Rotatorenmanschette konnten häufig schlechte klinische Ergebnisse verzeichnet werden, da die Rotatorenmanschettenmuskulatur bereits fettig atrophiert war. Es sind daher nicht nur Ansätze zur Optimierung des Sehnen-Knochen-Interfaces notwendig, sondern auch Ansätze zur Regeneration des Muskelgewebes. Am Myocardischämie-Modell der Ratte konnte die Applikation von mesenchymalen Stammzellen und Kardiomyozyten nicht nur die Regeneration der Herzmuskulatur, sondern auch die physiologische Pumpfunktion positiv beeinflussen. Die Regenerationsfähigkeit der irreversiblen Skelettmuskelverfettung mittels mesenchymalen Stammzellen oder Myozyten wurde bis dato nicht untersucht. Diese Studie soll untersuchen ob nach fettiger Degeneration der Rotatorenmanschettenmuskulatur am Ratten-Modell durch lokale Transplantation von kultivierten allogenen mesenchymalen Stammzellen oder Myozyten eine Regeneration erreicht werden kann. Wir stellten die Hypothese auf, dass durch die Transplantation von MSC und Myozyten sich der Grad der Verfettung der Muskulatur reduzieren, die Muskelmasse wieder zunehmen und eine vollständige Regeneration im Sinne einer *restitutio ad integrum* erreicht werden würde.

Material und Methoden

Es wurden insgesamt 112 weibliche Inzucht Lewis Ratten (Charles River Laboratories, Sulzfeld, Deutschland) mit einem durchschnittlichen Alter von 12 Wochen für diese Studie

verwendet. Die Tiere wurden randomisiert in 6 Gruppen aufgeteilt und die Körpermasse bei Zeitpunkt null wurde bestimmt. Die Körpermasse betrug durchschnittlich 195,1 g (SD \pm 18,14). Von 5 Spendertieren wurde Knochenmark aus den langen Röhrenknochen der Hinterläufe für die Kultivierung von mesenchymalen Stammzellen (MSC) aspiriert und die Muskeln der Hinterbeine zur Myozytenkultivierung präpariert. Im Labor wurden die Myozyten mit einem etablierten Verfahren kultiviert und immunhistochemisch mit dem Anti-Laminin Antikörper charakterisiert. In der 5. Woche wurden die Myozyten mit dem grün fluoreszierenden Protein (GFP) transfiziert. Die MSC wurden ebenfalls im Labor mit einem etablierten Verfahren kultiviert. Die MSC wurden mit den CD73, CD90, CD105 MSC-Oberflächenantigen-Markern charakterisiert (**Abbildung 22**). Die erste und zweite Zellpassage erfolgte in der 2. bzw. 4. Woche; die GFP-Transfektion der MSC erfolgte in der 4. Woche. Die GFP-Transfektion der Myozyten und MSC wurde mit dem Lipofectamine 2000 Reagenz (Invitrogen GmbH, Darmstadt, Deutschland) und 1 μ l Plasmid pEGFP-C1 DNA durchgeführt.

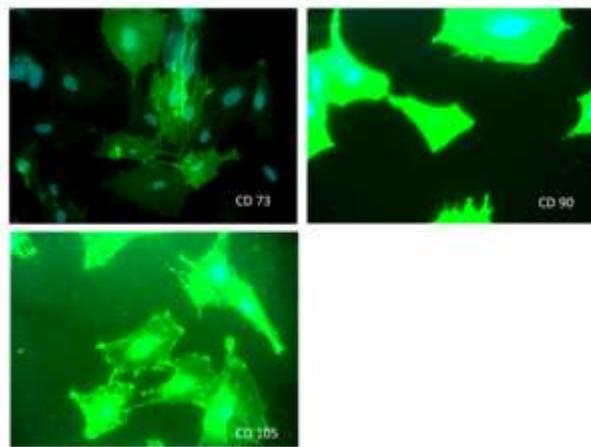


Abbildung 22: Die Charakterisierung der mesenchymalen Stammzellen wurde mit den CD 73- (oben links), CD 90- (oben rechts) und CD 105-Antikörpern (unten links) durchgeführt. Das Stroma der Stammzellen ist grün und die Zellkerne sind blau dargestellt.

Zum Zeitpunkt Null wurde die rechte Supraspinatussehne aller Tiere ($n = 105$) vom knöchernen Ansatz am Tuberculum majus abgesetzt, um eine Verfettung des M.

supraspinatus über einen Zeitraum von 4 Wochen zu provozieren; die linke Seite blieb unversehrt und diente somit als Kontrollgruppe. Die Sehnenstümpfe wurden retrahiert und ohne Spannung mit dem darüber liegenden M. trapezius vernäht, um eine spontane Reinsertion am Tuberculum majus zu verhindern. Für Vergleichszwecke wurde die erste Ausgangsgruppe (Gruppe 0; n = 25) nach einer 4 wöchigen Muskeldegenerations-Phase euthanasiert. In der zweiten Ausgangsgruppe bzw. Spontanheilungsgruppe (Gruppe 1; n = 16) wurden nach 4 Wochen die Supraspinatussehnenstümpfe vom M. trapezius befreit und zur körpereigenen spontanen Heilung belassen; diese Tiere wurden nach einer 4 wöchigen Muskeldegenerations- und 4 wöchigen Spontanheilungs-Phase euthanasiert. Nach der 4 wöchigen Degenerationsphase wurden die Sehnenstümpfe der restlichen 64 Ratten (4 Gruppen mit n = 16) transossär an den Humerus genäht. Die Tiere der Gruppe 2 erhielten zusätzlich eine intramuskuläre Injektion von 20 µl physiologischer Kochsalz-Lösung (NaCl), um festzustellen ob das injizierte Volumen einen Einfluss auf die Muskulatur besitzt. Die Tiere der Gruppe 3 erhielten nach der transossären Naht keine weitere Behandlung. In die Muskelbäuche der Tiere der Gruppe 4 wurden intramuskulär 5×10^6 kultivierte Myozyten in einer 20 µl NaCl-Lösung fächerförmig injiziert. In die Muskelbäuche der Tiere der Gruppe 5 wurden intramuskulär 5×10^6 kultivierte mesenchymale Stammzellen in einer 20 µl NaCl-Lösung fächerförmig injiziert. Nach einer 4 wöchigen Heilungsphase wurden die Tiere der Gruppen 2-5 euthanasiert. In allen Gruppen wurde sofort nach der Euthanasie die feuchte Masse der Supraspinatusmuskulatur in Gramm (g) bestimmt sowie im Verlauf der makroskopische und mikroskopische Grad der Muskelverfettung. Die erhobenen Werte der Versuchsgruppen wurden mit den der Ausgangsgruppen und mit den Werten der nicht-behandelten linken Kontrollgruppe verglichen. Der Versuchsaufbau ist in **Abbildung 23** schematisch dargestellt.



Abbildung 23: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes über 8 Wochen.

Zur histologischen Beurteilung (**Abbildung 24**) wurden pro M. supraspinatus insgesamt 6 Bilder angefertigt, je 2 ursprungsnah, 2 mittig und 2 ansatznah. Die Präparate wurden mit Haematoxylin und Eosin (Übersichtsfärbung; **Abbildung 24A**), Anti-Laminin (Färbung der Basalmembran von Myozyten, **Abbildung 24B**) und Nil-Rot (Fett-Färbung; **Abbildung 24C**) gefärbt. Mit der ImageJ Freeware Software der US National Institutes of Health (<https://imagej.nih.gov/ij/>) wurde das interstitielle Fett der Muskulatur in den Nil-Rot Fettfärbungen in dem Fluoreszein isothiocyanate (FITC) Filter in schwarz-weiß Bilder konvertiert und das Verhältnis von dem interstitiellen Fett (schwarz) zu dem nicht-Fett (weiß) berechnet (**Abbildung 24D**).

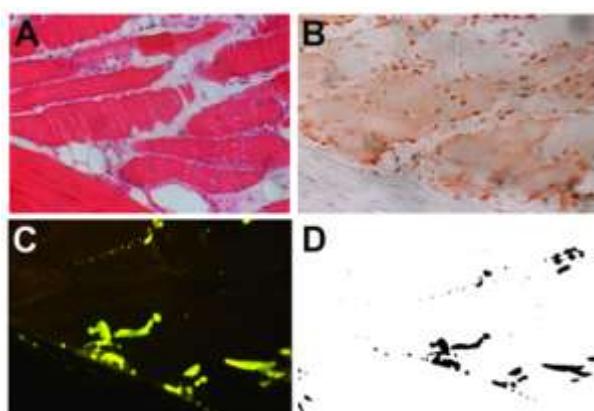


Abbildung 24: (A) Hematoxylin-Eosin Übersichtsfärbung. (B) Anti-Laminin Färbung der Basalmembran der Muskulatur. (C) Nil-Rot Färbung des interstitiellen Fettes in der Fluoreszenzmikroskopie mit dem FITC Filter. (D) Umwandlung der Nil-Rot-Färbung in ein schwarz-weißes Bild zur Berechnung des Verfettungsgrades.

Die Daten wurden mit der GraphPad Prism Statistiksoftware Version 5.02 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) analysiert. Mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Test wurden 2 Gruppen miteinander verglichen. Mit den nicht-parametrischen Kruskal-Wallis bzw. dem Dunn's Multiple Comparison Tests wurden mehr als 3 Gruppen verglichen. Das Signifikanzniveau der Tests betrug 5% ($p < 0,05$).

Ergebnisse

Die Tiere zeigten erwartungsgemäß einen signifikanten Anstieg der Körpermasse über den Versuchszeitraum von 8 Wochen (**Abbildung 25**).

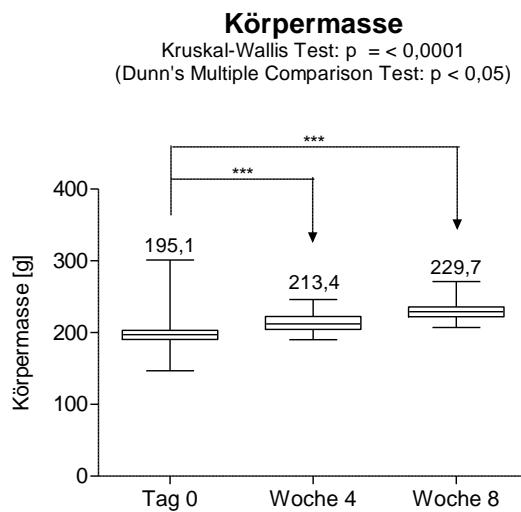


Abbildung 25: Signifikante Zunahme der Körpermasse der Tiere über den Versuchszeitraum von 8 Wochen.

Die mittlere M. supraspinatus Masse der rechten behandelten Seite in der 8. Woche zeigte eine signifikante Erhöhung in den Tieren die mit kultivierten Myozyten (0,2322 g; $SD \pm 0,03901$) und mesenchymalen Stammzellen (0,2257 g; $SD \pm 0,03443$) behandelt worden sind verglichen mit den Tieren in der Ausgangsgruppe (Gruppe 0) in der 4. Woche (0,1911 g; $SD \pm 0,03563$) (**Abbildung 26**). Die behandelten Tiere der Gruppe 1 (0,2129 g; $SD \pm 0,02954$), Gruppe 2 (0,2139 g; $SD \pm 0,03058$) und Gruppe 3 (0,2144 g; $SD \pm 0,05418$) in der 8. Woche

zeigten keine signifikante Zunahme der M. supraspinatus Masse verglichen mit der Ausgangsgruppe (Gruppe 0) in der 4. Woche (**Abbildung 26**). Ein direkter Vergleich der M. supraspinatus Muskelmasse der Tiere der Gruppen 1 bis 5 untereinander in der 8. Woche zeigte keinen signifikanten Unterschied (**Abbildung 26**). Des Weiteren konnte keine positive Korrelation zwischen der mittleren M. supraspinatus Masse der rechten behandelten Seite und der Körpermasse der Tiere in den experimentellen Gruppen 1 bis 5 verzeichnet werden.

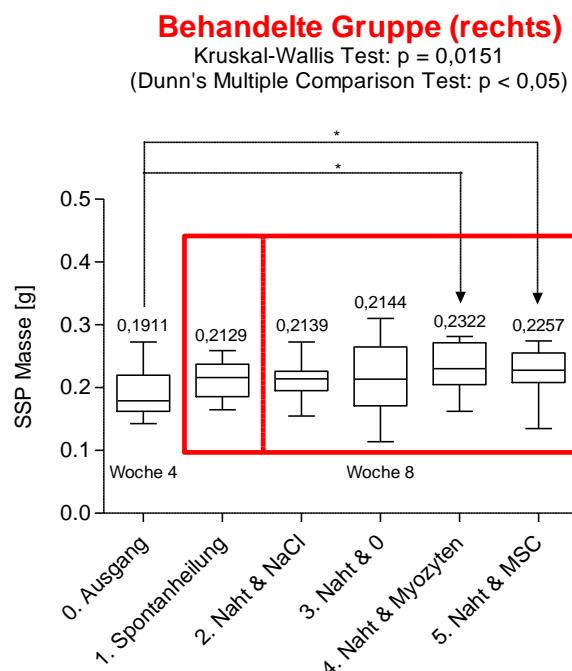


Abbildung 26: Signifikante Zunahme der M. supraspinatus Masse der mit Myozyten und MSC behandelten Tiere in der 8. Woche verglichen mit der Ausgangsgruppe in der 4. Woche.

Die mittlere M. supraspinatus Masse der linken nicht-operierten und nicht-behandelten Seite der Kontrollgruppen 1 bis 5 in der 8. Woche zeigte erwartungsgemäß eine signifikante Zunahme verglichen mit der Ausgangsgruppe in der 4. Woche (**Abbildung 27**). Diese Zunahme der M. supraspinatus Masse ist bedingt durch das natürliche Wachstum der Tiere und korreliert positiv mit der Zunahme der Körpermasse mit Pearson $r = 0,6088$ und $r^2 = 0,3707$. Vergleicht man die mittlere linke M. supraspinatus Masse aller nicht-operierten und nicht-behandelten der Kontrollgruppen mit denen der operierten und behandelten Versuchsgruppen in der 8. Woche ist ein signifikanter Unterschied festzustellen (**Abbildung**

28). Die signifikanten Unterschiede in der mittleren M. supraspinatus Muskelmasse werden deutlicher wenn die behandelten Gruppen 1 bis 5 der rechten Seite direkt mit den nicht-behandelten Gruppen 1-5 der linken Seite direkt verglichen werden (**Abbildung 29**).

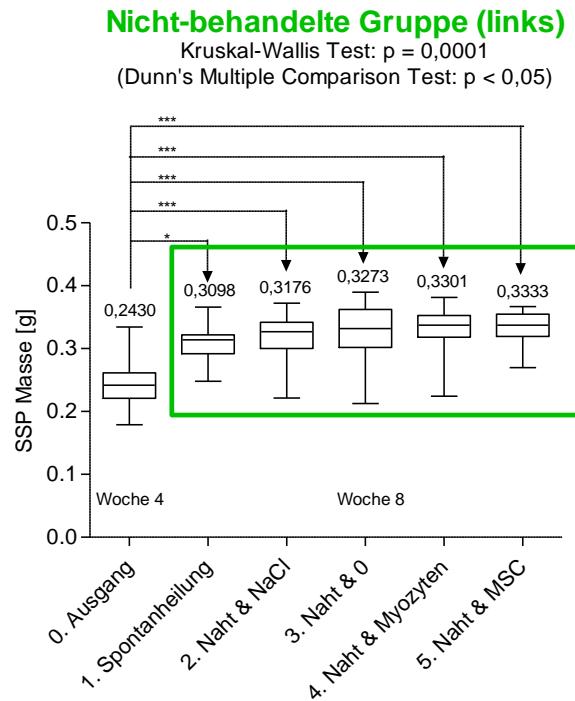


Abbildung 27: Signifikante Zunahme der M. supraspinatus Masse aller Tiere der Kontrollgruppe in der 8. Woche verglichen mit der Ausgangsgruppe in der 4. Woche bedingt durch das natürliche Wachstum.

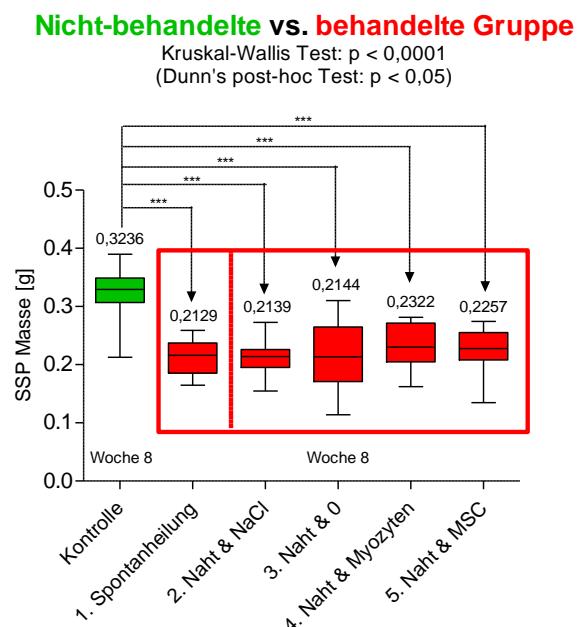


Abbildung 28: In der 8. Woche ist die M. supraspinatus Muskelmasse aller Gruppen der linken nicht-behandelten Seite signifikant höher als die der behandelten Gruppen 1-5.

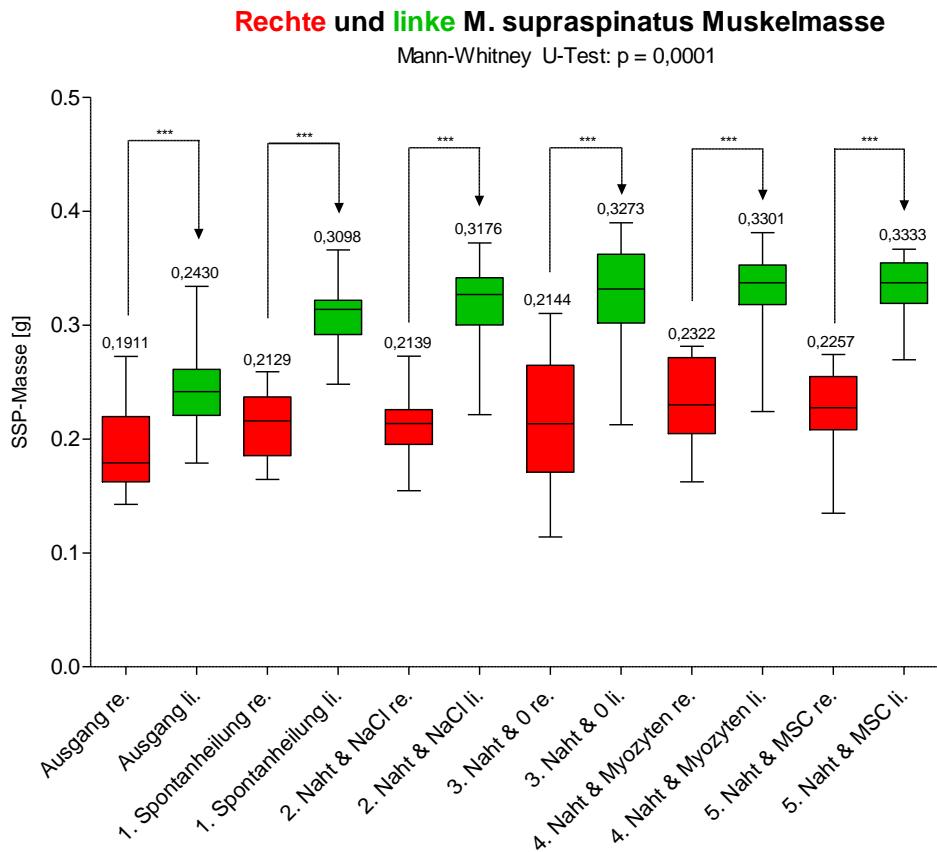


Abbildung 29: Signifikante Unterschiede der M. supraspinatus Muskelmasse im direkten Vergleich der rechten behandelten und der linken nicht-behandelten Seite.

Mit der GFP Transfektion der kultivierten Myozyten und MSC wurde antizipiert die Differenzierung der Myozyten und MSC in die Tochterzellen während der Heilungsphase zu verfolgen. Am Tag der Myozyten und MSC Applikation zeigte sich lediglich eine GFP Transfektion in weniger als 1 % der Zellen. Am Ende der Versuche in der 8. Woche konnten histologisch keine grün fluoreszierenden Zellen nachgewiesen werden.

Die histologische Auswertung in der 8. Woche zeigte eine signifikante Verfettung der rechten behandelten M. supraspinatus Präparate verglichen mit der linken nicht behandelten Seite in allen Gruppen ($p = 0,0001$). Die Übersicht der mit Nil-Rot gefärbten M. supraspinata in der 8. Woche bestätigt die deutliche Verfettung der behandelten rechten Seite im direkten Vergleich mit der linken nicht-behandelten Seite (**Abbildung 30**). Es zeigte sich eine signifikant ($p <$

0,001) geringere Verfettung in der mit kultivierten Myozyten behandelten Gruppe 4 verglichen mit der Gruppe 3, die nur eine Naht der Supraspinatussehne ohne weitere zusätzliche Therapie erhielt; zwischen allen anderen Gruppen der behandelten Seite zeigte sich kein signifikanter Unterschied (**Abbildung 31**).

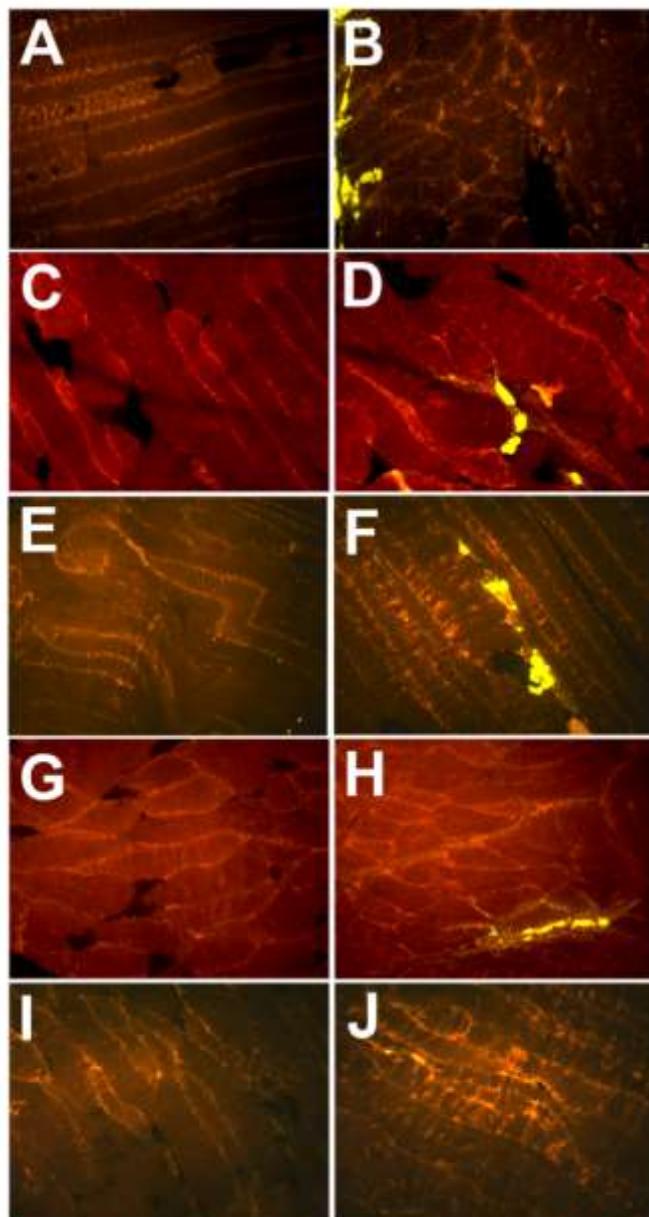


Abbildung 30: Die Nil-Rot Färbung der M. supraspinatus Präparate zeigt eine deutliche Verfettung der rechten behandelten Gruppen unter 200 x Vergrößerung unter dem Fluoreszenzmikroskop und FITC Filter. (A) Nicht-behandelte linke und (B) behandelte rechte Muskulatur der Spontanheilungsgruppe 1. (C) Nicht-behandelte linke und (D) behandelte rechte Muskulatur der Gruppe 2 mit Naht und NaCl. (E) Nicht-behandelte linke und (F) behandelte rechte Muskulatur der Gruppe 3 mit Naht ohne zusätzliche Therapie. (G) Nicht-behandelte linke und (H) behandelte rechte Muskulatur der Gruppe 4 mit Naht und Myozyten Applikation. (I) Nicht-behandelte linke und (J) behandelte rechte Muskulatur der Gruppe 4 mit Naht und MSC Applikation.

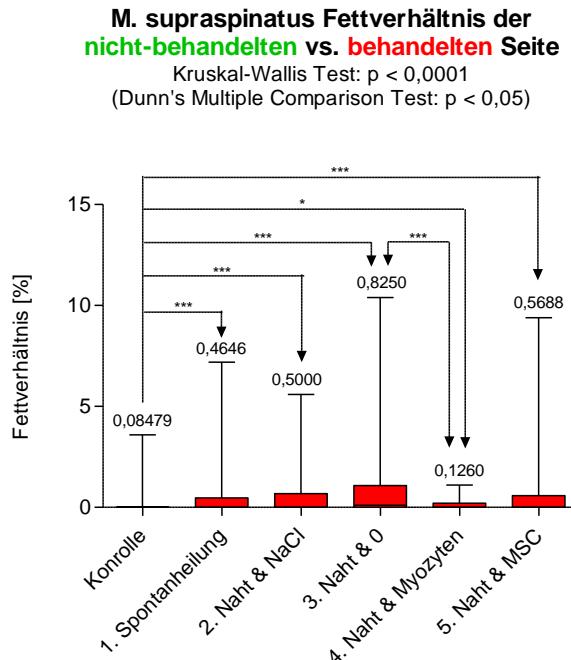


Abbildung 31: Alle Mm. supraspinati der rechten behandelten Seite zeigten eine signifikant höhere Verfettung im Vergleich zu der nicht-behandelten linken Kontrollgruppe in der 8. Woche. Allein die mit kultivierten Myozyten behandelte Gruppe 4 zeigte im Vergleich zu der Gruppe 3 eine signifikant geringere Verfettung; sonst konnten keine signifikanten Unterschiede in den behandelten Gruppen festgestellt werden.

Zusammenfassung

Im Vergleich zu der Ausgangsgruppe in der 4. Woche (Zeitpunkt der maximalen degenerativen Verfettung), konnte die Sehnennaht und adjuvante Applikation von kultivierten Myozyten und MSC die Muskelmasse des M. supraspinatus signifikant verbessern. Histologisch konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden. Im Vergleich zu der Spontanheilungsgruppe und den anderen behandelten Gruppen konnte in der 8. Woche aber kein signifikanter Unterschied in der Muskelmasse festgestellt werden. Die M. supraspinatus Muskelmasse aller Gruppen der behandelten Seite waren signifikant geringer und der histologische Anteil des interstitiellen Fettes signifikant höher als im direkten Vergleich mit der nicht-behandelten Seite.

Obwohl die abgesetzte Supraspinatussehne mit dem M. trapezius vernäht wurde und eine relevante große Lücke zum Ansatz am Footprint entstanden ist, bildete sich in allen behandelten Tieren Narbengewebe im Sinne einer „Neo-Sehne“ und überbrückte die Lücke

zwischen dem retrahierten Muskel auf Höhe des muskulotendinösen Übergangs und dem Footprint (**Abbildung 32**). Diese Beobachtung wurde mehrfach in der Literatur beschrieben und konnte durch die Transposition des Sehnenstumpfes nicht verhindert werden⁸²⁻⁸⁵. Die Entwicklung von einem Tiermodell, welches die chronisch degenerative Genese der Rotatorenmanschettenruptur wie beim Menschen widerspiegelt, bleibt eine Herausforderung. Eine vollständige Regeneration des degenerativ verfetteten M. supraspinatus der Ratte zur Ausgangssituation im Sinne einer *restitutio ad integrum* durch die Applikation von kultivierten allogenen Myozyten und mesenchymalen Stammzellen ist in diesem Versuchsaufbau nicht möglich gewesen.

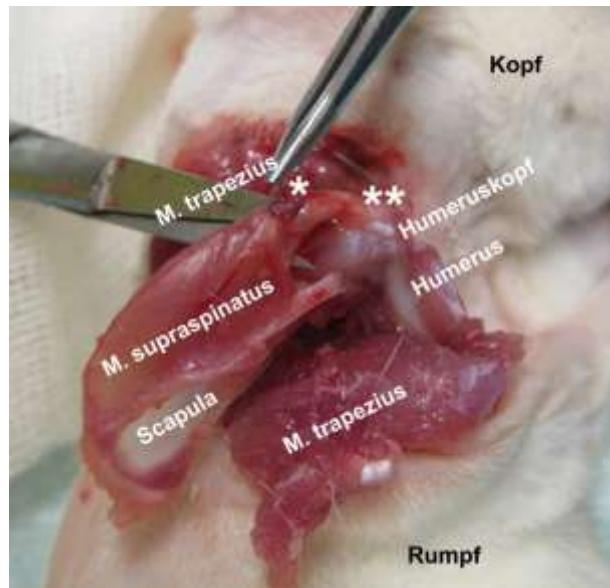


Abbildung 32: Trotz der Transposition des Sehnenstumpfes des M. supraspinatus mit dem M. trapezius (*) bildete sich Narbengewebe im Sinne einer „Neo-Sehne“ (**) und überbrückte die Lücke zum Footprint am Humeruskopf.

Diese Arbeit wurde im Journal „Stem Cell Reviews and Reports“ veröffentlicht⁸⁶.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Rerupturrate nach einer Rotatorenmanschettenrekonstruktion ist als relativ hoch zu betrachten, kann ggf. revisionsbedürftig sein und schwerwiegende Folgen mit sich ziehen. Nicht selten endet eine insuffiziente Rotatorenmanschettenrekonstruktion mit der Implantation einer inversen Schulterprothese. Das Ziel sollte daher die optimale Rekonstruktion der Rotatorenmanschette während der Index-Operation sein. Dank der medizinischen und medizin-technischen Entwicklungen der letzten Jahre steht dem Operateur eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung, um eine suffiziente Rotatorenmanschettenrekonstruktion zu gewährleisten. Der Operateur kann durch die entsprechende Auswahl der angewandten Nahtmaterialien, Knotentechniken, Sehnennähte, Fadenanker und ggf. biologische Augmentierungsverfahren die verschiedenen potentiellen Schwachstellen auf Höhe der entsprechenden Interfaces der Rotatorenmanschettenrekonstruktion positiv beeinflussen und somit auch die Rerupturrate.

Die Osteoporose kann die biomechanische Primärstabilität einer Rotatorenmanschettenrekonstruktion auf Höhe des Knochen-Anker-Interfaces am Footprint des Tuberculum majus beeinträchtigen. An diesem Interface spielt die Auswahl des Fadenankers und vor allem das Fadenanker-Design eine maßgebliche Rolle. Ein Fadenanker vom Schraubtyp mit durchgehendem Gewinde greift sich zusätzlich an der Corticalis fest und kann an diesem Interface im osteoporotischen Knochen von Vorteil sein. Dessen biomechanische Primärstabilität *in vitro* in osteoporotischen Humeruskadavern lässt sich in unserem Versuchsaufbau durch die Zementaugmentierung mit PMMA oder bioresorbierbaren Knochenzement nicht signifikant beeinflussen. Ein rein in der Spongiosa fixierender Anker kann hingegen im weichen trabekulären Knochen verrutschen. Inwiefern sich die

Zementaugmentierung auf einen rein spongiös fixierenden Anker auswirkt ist in zukünftigen Arbeiten zu klären.

Obwohl die Rotatorenmanschettenrekonstruktion mit der Double-Row Technik biomechanisch der Single-Row Technik überlegen ist, spiegelt sich dies nicht in klinischen Studien wieder. Ob allein die vermehrte Anzahl der verwendeten Materialien bei der Double-Row Technik zu der biomechanischen Stabilität einer Rotatorenmanschettenrekonstruktion beiträgt, wurde in dieser Arbeit untersucht. Die Verdopplung der Anzahl der Knoten, Sehnennähte und Fadenanker *in vitro* an humanen Sehnen- und Humeruspräparaten zeigte zum größten Teil eine signifikante Verbesserung der Primärstabilität mit der Single-Row Technik Rekonstruktion auf den verschiedenen Interfaces. Vor allem auf Höhe des Sehnen-Faden-Interfaces bzw. dem vermeintlich „schwächsten Glied“ der Rotatorenmanschetten-Verankerungskette, konnte mit der entsprechenden Faden-Naht-Kombination die Primärstabilität erheblich verbessert werden. In Anbetracht dieser biomechanischen Ergebnisse ist zum Erreichen einer erhöhten Primärstabilität einer Rotatorenmanschettenrekonstruktion die Anwendung einer Double-Row Technik somit nicht zwangshalber erforderlich.

Die Materialien, die in der Herstellung von Fadenankern zur Versorgung der Rotatorenmanschette verwendet werden, besitzen unterschiedliche physikalische Eigenschaften; die Glasübergangstemperatur und der Schmelzpunkt können ggf. durch das feuchte Milieu und die Temperatur beeinflusst werden. Dies kann potentiell ein Versagen einer Rotatorenmanschettenrekonstruktion begünstigen und wurde bisher noch nicht bei den biomechanischen Studien berücksichtigt. Das feuchte Milieu und die Temperaturunterschiede von 22 °C und 37 °C hatten bei entsprechender Testung keinen negativen Einfluss auf die biomechanische Primärstabilität von Titan- und Polymer-Fadenankern (PEEK, PLLA, β -TCP-PLLA) vom Schraubtyp.

Die biologischen, vor allem zellulären Ansätze, zur Optimierung der Muskelregeneration mit kultivierten Myozyten und mesenchymalen Stammzellen während einer Rotatorenmanschettenrekonstruktion sind noch weitestgehend experimentell und klinisch nicht etabliert. Im Rattenmodel wurde nach Absetzen der Supraspinatussehne die fettige Degeneration des M. supraspinatus provoziert und histologisch bestätigt. Nach der Naht der Supraspinatussehne konnte durch die adjuvante Applikation von kultivierten allogenen Myozyten und mesenchymalen Stammzellen die Muskelmasse, im Vergleich zu der Muskelmasse im maximal verfetteten Stadium zum Ausgangszeitpunkt, verbessert werden. Eine vollständige Regeneration der degenerativ verfetteten Muskulatur zur Ausgangssituation im Sinne einer *restitutio ad integrum* war jedoch nicht möglich. Die genauen Wirkungsweisen der biologischen Augmentierung auf zellulärer und biochemischer Ebene sind nicht genau geklärt und es gibt noch viel Entwicklungspotential im Bereich des Tissue Engineering der Rotatorenmanschette.

6. Literatur

1. Loew M, Habermeyer P, Wiedemann E, Rickert M, Gohlke F. [Recommendations for diagnosis and expert assessment of traumatic rotator cuff lesions]. *Unfallchirurg*. May 2000;103(5):417-426.
2. Milgrom C, Schaffler M, Gilbert S, van Holsbeeck M. Rotator-cuff changes in asymptomatic adults. The effect of age, hand dominance and gender. *J Bone Joint Surg Br*. Mar 1995;77(2):296-298.
3. Tempelhof S, Rupp S, Seil R. Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders. *J Shoulder Elbow Surg*. Jul-Aug 1999;8(4):296-299.
4. Rathbun JB, Macnab I. The microvascular pattern of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br*. Aug 1970;52(3):540-553.
5. Maffulli N, Longo UG, Berton A, Loppini M, Denaro V. Biological factors in the pathogenesis of rotator cuff tears. *Sports Med Arthrosc Rev*. Sep 2011;19(3):194-201.
6. Nho SJ, Yadav H, Shindle MK, Macgillivray JD. Rotator cuff degeneration: etiology and pathogenesis. *Am J Sports Med*. May 2008;36(5):987-993.
7. Buess E, Steuber KU, Waibl B. Open versus arthroscopic rotator cuff repair: a comparative view of 96 cases. *Arthroscopy*. May 2005;21(5):597-604.
8. Cho NS, Cha SW, Rhee YG. Alterations of the Deltoid Muscle After Open Versus Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Am J Sports Med*. Dec 2015;43(12):2927-2934.
9. Day M, Westermann R, Duchman K, et al. Comparison of Short-term Complications After Rotator Cuff Repair: Open Versus Arthroscopic. *Arthroscopy*. Apr 2018;34(4):1130-1136.
10. Ji X, Bi C, Wang F, Wang Q. Arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair: an up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. Jan 2015;31(1):118-124.
11. Kim IB, Kim MW. Risk Factors for Retear After Arthroscopic Repair of Full-Thickness Rotator Cuff Tears Using the Suture Bridge Technique: Classification System. *Arthroscopy*. Nov 2016;32(11):2191-2200.
12. Le BT, Wu XL, Lam PH, Murrell GA. Factors predicting rotator cuff retears: an analysis of 1000 consecutive rotator cuff repairs. *Am J Sports Med*. May 2014;42(5):1134-1142.
13. Lee YS, Jeong JY, Park CD, Kang SG, Yoo JC. Evaluation of the Risk Factors for a Rotator Cuff Retear After Repair Surgery. *Am J Sports Med*. Jul 2017;45(8):1755-1761.
14. Pietschmann MF, Froehlich V, Ficklscherer A, Wegener B, Jansson V, Muller PE. Biomechanical testing of a new knotless suture anchor compared with established anchors for rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg*. Jul-Aug 2008;17(4):642-646.
15. Pietschmann MF, Froehlich V, Ficklscherer A, et al. Suture anchor fixation strength in osteopenic versus non-osteopenic bone for rotator cuff repair. *Arch Orthop Trauma Surg*. Mar 2009;129(3):373-379.
16. Pietschmann MF, Froehlich V, Ficklscherer A, et al. Pullout strength of suture anchors in comparison with transosseous sutures for rotator cuff repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. May 2008;16(5):504-510.
17. Pietschmann MF, Gulecyuz MF, Fieseler S, et al. Biomechanical stability of knotless suture anchors used in rotator cuff repair in healthy and osteopenic bone. *Arthroscopy*. Aug 2010;26(8):1035-1044.
18. Pietschmann MF, Sadoghi P, Hauser E, et al. Influence of testing conditions on primary stability of arthroscopic knot tying for rotator cuff repair: slippery when wet? *Arthroscopy*. Dec 2011;27(12):1628-1636.
19. Abate M, Schiavone C, Di Carlo L, Salini V. Prevalence of and risk factors for asymptomatic rotator cuff tears in postmenopausal women. *Menopause*. Mar 2014;21(3):275-280.
20. Baum E, Peters KM. The diagnosis and treatment of primary osteoporosis according to current guidelines. *Dtsch Arztebl Int*. Aug 2008;105(33):573-581; quiz 581-572.
21. Haussler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int*. Jan 2007;18(1):77-84.

22. Kirchhoff C, Braunstein V, Milz S, et al. Assessment of bone quality within the tuberosities of the osteoporotic humeral head: relevance for anchor positioning in rotator cuff repair. *Am J Sports Med.* Mar 2010;38(3):564-569.
23. Kirchhoff C, Braunstein V, Milz S, et al. Age and gender as determinants of the bone quality of the greater tuberosity: a HR-pQCT cadaver study. *BMC Musculoskelet Disord.* Nov 13 2012;13:221.
24. Kirchhoff C, Kirchhoff S, Sprecher CM, et al. X-treme CT analysis of cancellous bone at the rotator cuff insertion in human individuals with osteoporosis: superficial versus deep quality. *Arch Orthop Trauma Surg.* Mar 2013;133(3):381-387.
25. Postl LK, Braunstein V, von Eisenhart-Rothe R, Kirchhoff C. Footprint reconstruction in a rotator cuff tear associated cyst of the greater tuberosity: augmented anchorage. *Arch Orthop Trauma Surg.* Jan 2013;133(1):81-85.
26. Er MS, Altinel L, Eroglu M, Verim O, Demir T, Atmaca H. Suture anchor fixation strength with or without augmentation in osteopenic and severely osteoporotic bones in rotator cuff repair: a biomechanical study on polyurethane foam model. *J Orthop Surg Res.* Aug 22 2014;9:48.
27. Giori NJ, Sohn DH, Mirza FM, Lindsey DP, Lee AT. Bone cement improves suture anchor fixation. *Clin Orthop Relat Res.* Oct 2006;451:236-241.
28. Braunstein V, Ockert B, Windolf M, et al. Increasing pullout strength of suture anchors in osteoporotic bone using augmentation--a cadaver study. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* Mar 2015;30(3):243-247.
29. Oshtory R, Lindsey DP, Giori NJ, Mirza FM. Bioabsorbable tricalcium phosphate bone cement strengthens fixation of suture anchors. *Clin Orthop Relat Res.* Dec 2010;468(12):3406-3412.
30. Trappey GJt, Gartsman GM. A systematic review of the clinical outcomes of single row versus double row rotator cuff repairs. *J Shoulder Elbow Surg.* Mar 2011;20(2 Suppl):S14-19.
31. Meier SW, Meier JD. The effect of double-row fixation on initial repair strength in rotator cuff repair: a biomechanical study. *Arthroscopy.* Nov 2006;22(11):1168-1173.
32. Brady PC, Arrigoni P, Burkhardt SS. Evaluation of residual rotator cuff defects after in vivo single- versus double-row rotator cuff repairs. *Arthroscopy.* Oct 2006;22(10):1070-1075.
33. Kim DH, Elattrache NS, Tibone JE, et al. Biomechanical comparison of a single-row versus double-row suture anchor technique for rotator cuff repair. *Am J Sports Med.* Mar 2006;34(3):407-414.
34. Meier SW, Meier JD. Rotator cuff repair: the effect of double-row fixation on three-dimensional repair site. *J Shoulder Elbow Surg.* Nov-Dec 2006;15(6):691-696.
35. Smith CD, Alexander S, Hill AM, et al. A biomechanical comparison of single and double-row fixation in arthroscopic rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am.* Nov 2006;88(11):2425-2431.
36. Provencher M, Cole B, Romeo A, Boileau P, Verma N. *Disorders of the Rotator Cuff and Biceps Tendon - The Surgeon's Guide to Comprehensive Management.* 1st ed: Elsevier; 2019.
37. Gulecyuz MF, Schroder C, Pietschmann MF, et al. Novel ultrasound assisted suture anchor system using the BoneWelding(R) technology yields a comparable primary stability in osteopenic and healthy human humeri as a benchmark anchor. *Acta Orthop Traumatol Turc.* Mar 2018;52(2):127-133.
38. Gulecyuz MF, Mazur A, Schroder C, et al. Influence of Temperature on the Biomechanical Stability of Titanium, PEEK, Poly-L-Lactic Acid, and beta-Tricalcium Phosphate Poly-L-Lactic Acid Suture Anchors Tested on Human Humeri In Vitro in a Wet Environment. *Arthroscopy.* Jun 2015;31(6):1134-1141.
39. Gulecyuz M, Bortolotti H, Pietschmann M, et al. Primary stability of rotator cuff repair: can more suture materials yield more strength? *Int Orthop.* May 2016;40(5):989-997.
40. Gulecyuz MF, Kraus-Petersen M, Schroder C, et al. The Primary Stability of a Bioabsorbable Poly-L-Lactic Acid Suture Anchor for Rotator Cuff Repair Is Not Improved with Polymethylmethacrylate or Bioabsorbable Bone Cement Augmentation. *HSS J.* Feb 2018;14(1):15-22.

41. Abbi G, Espinoza L, Odell T, Mahar A, Pedowitz R. Evaluation of 5 knots and 2 suture materials for arthroscopic rotator cuff repair: very strong sutures can still slip. *Arthroscopy*. Jan 2006;22(1):38-43.
42. Lo IK, Ochoa E, Jr., Burkhardt SS. A comparison of knot security and loop security in arthroscopic knots tied with newer high-strength suture materials. *Arthroscopy*. Sep 2010;26(9 Suppl):S120-126.
43. Mahar A, Odell T, Thomas W, Pedowitz R. A biomechanical analysis of a novel arthroscopic suture method compared to standard suture knots and materials for rotator cuff repair. *Arthroscopy*. Nov 2007;23(11):1162-1166.
44. Meyer DC, Felix E, Ruffieux K, Gerber C. Influence of test temperature and test speed on the mechanical strength of absorbable suture anchors. *Arthroscopy*. Feb 2004;20(2):185-190.
45. Meyer DC, Fuentese SF, Ruffieux K, Jacob HA, Gerber C. Mechanical testing of absorbable suture anchors. *Arthroscopy*. Feb 2003;19(2):188-193.
46. Ficklscherer A, Loitsch T, Serr M, et al. Does footprint preparation influence tendon-to-bone healing after rotator cuff repair in an animal model? *Arthroscopy*. Feb 2014;30(2):188-194.
47. Ficklscherer A, Serr M, Loitsch T, et al. The influence of different footprint preparation techniques on tissue regeneration in rotator cuff repair in an animal model. *Arch Med Sci*. Mar 1 2017;13(2):481-488.
48. Kida Y, Morihara T, Matsuda K, et al. Bone marrow-derived cells from the footprint infiltrate into the repaired rotator cuff. *J Shoulder Elbow Surg*. Feb 2013;22(2):197-205.
49. Nakagawa H, Morihara T, Fujiwara H, et al. Effect of Footprint Preparation on Tendon-to-Bone Healing: A Histologic and Biomechanical Study in a Rat Rotator Cuff Repair Model. *Arthroscopy*. Aug 2017;33(8):1482-1492.
50. Fu CJ, Sun JB, Bi ZG, Wang XM, Yang CL. Evaluation of platelet-rich plasma and fibrin matrix to assist in healing and repair of rotator cuff injuries: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. Feb 2017;31(2):158-172.
51. Hurley ET, Hannon CP, Pauzenberger L, Fat DL, Moran CJ, Mullett H. Nonoperative Treatment of Rotator Cuff Disease With Platelet-Rich Plasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. May 2019;35(5):1584-1591.
52. Saltzman BM, Jain A, Campbell KA, et al. Does the Use of Platelet-Rich Plasma at the Time of Surgery Improve Clinical Outcomes in Arthroscopic Rotator Cuff Repair When Compared With Control Cohorts? A Systematic Review of Meta-analyses. *Arthroscopy*. May 2016;32(5):906-918.
53. Chahal J, Van Thiel GS, Mall N, et al. The role of platelet-rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. Nov 2012;28(11):1718-1727.
54. Zumstein MA, Ladermann A, Raniga S, Schar MO. The biology of rotator cuff healing. *Orthop Traumatol Surg Res*. Feb 2017;103(1S):S1-S10.
55. Rossbach BP, Gulecyuz MF, Kempfert L, et al. Rotator Cuff Repair With Autologous Tenocytes and Biodegradable Collagen Scaffold: A Histological and Biomechanical Study in Sheep. *Am J Sports Med*. Feb 2020;48(2):450-459.
56. Barry JJ, Lansdown DA, Cheung S, Feeley BT, Ma CB. The relationship between tear severity, fatty infiltration, and muscle atrophy in the supraspinatus. *J Shoulder Elbow Surg*. Jan 2013;22(1):18-25.
57. Frey E, Regenfelder F, Sussmann P, et al. Adipogenic and myogenic gene expression in rotator cuff muscle of the sheep after tendon tear. *J Orthop Res*. Apr 2009;27(4):504-509.
58. Meyer DC, Farshad M, Amacker NA, Gerber C, Wieser K. Quantitative analysis of muscle and tendon retraction in chronic rotator cuff tears. *Am J Sports Med*. Mar 2012;40(3):606-610.
59. Gerber C, Meyer DC, Schneeberger AG, Hoppeler H, von Rechenberg B. Effect of tendon release and delayed repair on the structure of the muscles of the rotator cuff: an experimental study in sheep. *J Bone Joint Surg Am*. Sep 2004;86(9):1973-1982.
60. Gladstone JN, Bishop JY, Lo IK, Flatow EL. Fatty infiltration and atrophy of the rotator cuff do not improve after rotator cuff repair and correlate with poor functional outcome. *Am J Sports Med*. May 2007;35(5):719-728.

61. Steinbacher P, Tauber M, Kogler S, Stoiber W, Resch H, Sanger AM. Effects of rotator cuff ruptures on the cellular and intracellular composition of the human supraspinatus muscle. *Tissue Cell*. Feb 2010;42(1):37-41.
62. Rubino LJ, Sprott DC, Stills HF, Jr., Crosby LA. Fatty infiltration does not progress after rotator cuff repair in a rabbit model. *Arthroscopy*. Aug 2008;24(8):936-940.
63. Rubino LJ, Stills HF, Jr., Sprott DC, Crosby LA. Fatty infiltration of the torn rotator cuff worsens over time in a rabbit model. *Arthroscopy*. Jul 2007;23(7):717-722.
64. Carvalho KA, Guarita-Souza LC, Hansen P, et al. Cell transplantation after the coculture of skeletal myoblasts and mesenchymal stem cells in the regeneration of the myocardium scar: an experimental study in rats. *Transplant Proc*. Jun 2006;38(5):1596-1602.
65. Chacko SM, Khan M, Kuppusamy ML, et al. Myocardial oxygenation and functional recovery in infarct rat hearts transplanted with mesenchymal stem cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. May 2009;296(5):H1263-1273.
66. Dai W, Hale SL, Martin BJ, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in postinfarcted rat myocardium: short- and long-term effects. *Circulation*. Jul 12 2005;112(2):214-223.
67. Muller-Ehmsen J, Whittaker P, Kloner RA, et al. Survival and development of neonatal rat cardiomyocytes transplanted into adult myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. Feb 2002;34(2):107-116.
68. Winkler T, von Roth P, Matziolis G, Mehta M, Perka C, Duda GN. Dose-response relationship of mesenchymal stem cell transplantation and functional regeneration after severe skeletal muscle injury in rats. *Tissue Eng Part A*. Mar 2009;15(3):487-492.
69. Winkler T, von Roth P, Schuman MR, et al. In vivo visualization of locally transplanted mesenchymal stem cells in the severely injured muscle in rats. *Tissue Eng Part A*. Jul 2008;14(7):1149-1160.
70. Tingart MJ, Apreleva M, Lehtinen J, Zurakowski D, Warner JJ. Anchor design and bone mineral density affect the pull-out strength of suture anchors in rotator cuff repair: which anchors are best to use in patients with low bone quality? *Am J Sports Med*. Sep 2004;32(6):1466-1473.
71. Tingart MJ, Apreleva M, von Stechow D, Zurakowski D, Warner JJ. The cortical thickness of the proximal humeral diaphysis predicts bone mineral density of the proximal humerus. *J Bone Joint Surg Br*. May 2003;85(4):611-617.
72. Tingart MJ, Apreleva M, Zurakowski D, Warner JJ. Pullout strength of suture anchors used in rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am*. Nov 2003;85(11):2190-2198.
73. Tingart MJ, Bouxsein ML, Zurakowski D, Warner JP, Apreleva M. Three-dimensional distribution of bone density in the proximal humerus. *Calcif Tissue Int*. Dec 2003;73(6):531-536.
74. Lambrechts M, Nazari B, Dini A, et al. Comparison of the cheese-wiring effects among three sutures used in rotator cuff repair. *Int J Shoulder Surg*. Jul 2014;8(3):81-85.
75. Jost PW, Khair MM, Chen DX, Wright TM, Kelly AM, Rodeo SA. Suture number determines strength of rotator cuff repair. *J Bone Joint Surg Am*. Jul 18 2012;94(14):e100.
76. Lo IK, Burkhardt SS, Chan KC, Athanasiou K. Arthroscopic knots: determining the optimal balance of loop security and knot security. *Arthroscopy*. May 2004;20(5):489-502.
77. Baumgartner KM, Wright RW. *Arthroscopic Knot Tying: An Instruction Manual*. Vol 1: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
78. De Carli A, Vadala A, Monaco E, Labianca L, Zanzotto E, Ferretti A. Effect of cyclic loading on new polyblend suture coupled with different anchors. *Am J Sports Med*. Feb 2005;33(2):214-219.
79. Schneeberger AG, von Roll A, Kalberer F, Jacob HA, Gerber C. Mechanical strength of arthroscopic rotator cuff repair techniques: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am*. Dec 2002;84(12):2152-2160.
80. Domb BG, Glousman RE, Brooks A, Hansen M, Lee TQ, ElAttrache NS. High-tension double-row footprint repair compared with reduced-tension single-row repair for massive rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am*. Nov 2008;90 Suppl 4:35-39.

81. Wall LB, Keener JD, Brophy RH. Double-row vs single-row rotator cuff repair: a review of the biomechanical evidence. *J Shoulder Elbow Surg.* Nov-Dec 2009;18(6):933-941.
82. Barton ER, Gimbel JA, Williams GR, Soslowsky LJ. Rat supraspinatus muscle atrophy after tendon detachment. *J Orthop Res.* Mar 2005;23(2):259-265.
83. Buchmann S, Walz L, Sandmann GH, et al. Rotator cuff changes in a full thickness tear rat model: verification of the optimal time interval until reconstruction for comparison to the healing process of chronic lesions in humans. *Arch Orthop Trauma Surg.* Mar 2011;131(3):429-435.
84. Gilotra MN, Shorofsky MJ, Stein JA, Murthi AM. Healing of rotator cuff tendons using botulinum toxin A and immobilization in a rat model. *BMC Musculoskelet Disord.* Mar 15 2016;17:127.
85. Gimbel JA, Van Kleunen JP, Mehta S, Perry SM, Williams GR, Soslowsky LJ. Supraspinatus tendon organizational and mechanical properties in a chronic rotator cuff tear animal model. *J Biomech.* May 2004;37(5):739-749.
86. Gulecyuz MF, Macha K, Pietschmann MF, et al. Allogenic Myocytes and Mesenchymal Stem Cells Partially Improve Fatty Rotator Cuff Degeneration in a Rat Model. *Stem Cell Rev Rep.* Dec 2018;14(6):847-859.

7. Originalarbeiten

Als Erstautor:

1. Roßbach BP, **Güleçyüz MF** (*geteilte Erstautorenschaft*), Kempfert L, Pietschmann MF, Ullmann T, Ficklscherer A, Niethammer TR, Zhang A, Klar RM, Müller PE. Rotator Cuff Repair With Autologous Tenocytes and Biodegradable Collagen Scaffold: A Histological and Biomechanical Study in Sheep. *Am J Sports Med.* 2020 Feb;48(2):450-459. Impact-Factor 2019: 6,093
2. **Güleçyüz MF**, Pietschmann MF, Scharpf A, Eid AS, Michalski S, Simon JM, Niethammer TR, Müller PE. Revisability of polyetheretherketone suture anchors utilised in primary and revision Bankart repair. *J Orthop Sci.* 2019 Dec 13:S0949-2658(19)30344-6. Impact-Factor 2019: 1,259
3. **Güleçyüz MF**, Macha K, Pietschmann MF, Ficklscherer A, Sievers B, Roßbach BP, Jansson V, Müller PE. Allogenic Myocytes and Mesenchymal Stem Cells Partially Improve Fatty Rotator Cuff Degeneration in a Rat Model. *Stem Cell Rev Rep.* 2018 Dec;14(6):847-859. Impact-Factor 2018: 3,612
4. **Güleçyüz MF**, Kraus-Petersen M, Schröder C, Ficklscherer A, Wagenhäuser MU, Braun C, Müller PE, Pietschmann MF. The Primary Stability of a Bioabsorbable Poly-L-Lactic Acid Suture Anchor for Rotator Cuff Repair Is Not Improved with Polymethylmethacrylate or Bioabsorbable Bone Cement Augmentation. *HSS J.* 2018 Feb;14(1):15-22. Impact-Factor 2018: 0,67
5. **Güleçyüz MF**, Schröder C, Pietschmann MF, Göbel S, Lehmann M, Mayer J, Ficklscherer A, Jansson V, Müller PE. Novel ultrasound assisted suture anchor system using the BoneWelding® technology yields a comparable primary stability in osteopenic and healthy human humeri as a benchmark anchor. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2018 Mar;52(2):127-133. Impact-Factor 2018: 0,896
6. **Güleçyüz MF**, Pietschmann MF, Michalski S, Eberhard FM, Crispin A, Schröder C, Mittermüller MJ, Müller PE. Reference Values of Flexion and Supination in the Elbow Joint of a Cohort without Shoulder Pathologies. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1654796. Impact-Factor 2018: 2,197
7. **Güleçyüz M**, Bortolotti H, Pietschmann M, Ficklscherer A, Niethammer T, Roßbach B, Müller P. Primary stability of rotator cuff repair: can more suture materials yield more strength? *Int Orthop.* 2016 May;40(5):989-97. Impact-Factor 2015: 2,52
8. **Güleçyüz MF**, Mazur A, Schröder C, Braun C, Ficklscherer A, Roßbach BP, Müller PE, Pietschmann MF. Influence of Temperature on the Biomechanical Stability of Titanium, PEEK, Poly-L-Lactic Acid, and β -Tricalcium Phosphate Poly-L-Lactic Acid Suture Anchors Tested on Human Humeri In Vitro in a Wet Environment. *Arthroscopy.* 2015 Jun;31(6):1134-41. Impact-Factor 2015: 3,724

Als Koautor:

1. Niethammer TR, Loitzsch A, Horng A, Baur-Melnyk A, Bendiks M, **Güleçyüz MF**, Müller PE, Pietschmann MF. Graft Hypertrophy After Third-Generation Autologous Chondrocyte Implantation Has No Correlation With Reduced Cartilage Quality: Matched-Pair Analysis Using T2-Weighted Mapping. *Am J Sports Med.* 2018 Aug;46(10):2414-2421. Impact-Factor 2018: 6,057
2. Zhang AZ, Ficklscherer A, **Güleçyüz MF**, Paulus AC, Niethammer TR, Jansson V, Müller PE. Cell Toxicity in Fibroblasts, Tenocytes, and Human Mesenchymal Stem Cells-A Comparison of Necrosis and Apoptosis-Inducing Ability in Ropivacaine, Bupivacaine, and Triamcinolone. *Arthroscopy.* 2017 Apr;33(4):840-848. Impact-Factor 2017: 4,33
3. Niethammer TR, Holzgruber M, **Güleçyüz MF**, Weber P, Pietschmann MF, Müller PE. Matrix based autologous chondrocyte implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years post-operation. *Int Orthop.* 2017 Feb;41(2):343-350. Impact-Factor 2017: 2,377
4. Niethammer TR, Pietschmann MF, Ficklscherer A, **Güleçyüz MF**, Hammerschmid F, Müller PE. Incomplete defect filling after third generation autologous chondrocyte implantation. *Arch Med Sci.* 2016 Aug 1;12(4):785-92. Impact-Factor 2016: 1,969
5. Roßbach BP, Paulus AC, Niethammer TR, Wegener V, **Güleçyüz MF**, Jansson V, Müller PE, Utschneider S. Discrepancy between morphological findings in juvenile osteochondritis dissecans (OCD): a comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and arthroscopy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Apr;24(4):1259-64. Impact-Factor 2016: 3,227
6. Niethammer TR, Limbrunner K, Betz OB, **Güleçyüz MF**, Pietschmann MF, Feist M, Müller PE. Analysis of the autologous chondrocyte quality of matrix-based autologous chondrocyte implantation in the knee joint. *Int Orthop.* 2016 Jan;40(1):205-12. Impact-Factor 2015: 2,387
7. Niethammer TR, Valentin S, Ficklscherer A, **Güleçyüz MF**, Pietschmann MF, Müller PE. Revision surgery after third generation autologous chondrocyte implantation in the knee. *Int Orthop.* 2015 Aug;39(8):1615-22. Impact-Factor 2015: 2,387
8. Niethammer TR, Valentin S, **Güleçyüz MF**, Roßbach BP, Ficklscherer A, Pietschmann MF, Müller PE. Bone Marrow Edema in the Knee and Its Influence on Clinical Outcome After Matrix-Based Autologous Chondrocyte Implantation: Results After 3-Year Follow-up. *Am J Sports Med.* 2015 May;43(5):1172-9. Impact-Factor 2015: 4,517
9. Roßbach BP, Pietschmann MF, **Güleçyüz MF**, Niethammer TR, Ficklscherer A, Wild S, Jansson V, Müller PE. Indications requiring preoperative magnetic resonance imaging before knee arthroscopy. *Arch Med Sci.* 2014 Dec 22;10(6):1147-52. Impact-Factor 2014: N.A.; Impact-Factor 2013: 1,89
10. Pietschmann MF, Wagenhäuser MU, **Güleçyüz MF**, Ficklscherer A, Jansson V, Müller PE. The long head of the biceps tendon is a suitable cell source for tendon tissue regeneration. *Arch Med Sci.* 2014 Jun 29;10(3):587-96. Impact-Factor 2014: N.A. Impact-Factor 2013: 1,89
11. Ficklscherer A, Loitsch T, Serr M, **Güleçyüz MF**, Niethammer TR, Müller HH, Milz S, Pietschmann MF, Müller PE. Does footprint preparation influence tendon-to-bone healing after rotator cuff repair in an animal model? *Arthroscopy.* 2014 Feb;30(2):188-94. Impact-Factor 2014: 3,206
12. Ficklscherer A, Scharf M, Hartl TK, Schröder C, Milz S, Roßbach BP, **Güleçyüz MF**, Pietschmann MF, Müller PE. Tissue characteristics in tendon-to-bone healing change after

- rotator cuff repair using botulinumneurotoxin A for temporary paralysis of the supraspinatus muscle in rats. *Connect Tissue Res.* 2014 Apr;55(2):140-6. Impact-Factor 2014: 1,607
13. Wagenhäuser MU, Pietschmann MF, Docheva D, **Güleçyüz MF**, Jansson V, Müller PE. Assessment of essential characteristics of two different scaffolds for tendon in situ regeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 Apr;23(4):1239-46. Impact-Factor 2015: 3,097
14. Ficklscherer A, Kreuz PC, Sievers B, **Güleçyüz MF**, Jansson V, Müller PE. Fentanyl is less toxic on adult human mesenchymal stem cells compared to ropivacaine when used intraarticularly. A controlled in vitro study. *Connect Tissue Res.* 2013;54(6):403-7. Impact-Factor 2013: 1,982
15. Ficklscherer A, Sievers B, Redeker J, **Güleçyüz MF**, Paulus A, Pietschmann MF, Müller PE. Comparison of ropivacaine and fentanyl toxicity in human fibroblasts. *Arch Med Sci.* 2013 Jun 20;9(3):576-80. Impact-Factor 2013: 1,89
16. Pietschmann MF, Wohlleb L, Weber P, Schmidutz F, Ficklscherer A, **Güleçyüz MF**, Safi E, Niethammer TR, Jansson V, Müller PE. Sports activities after medial unicompartmental knee arthroplasty Oxford III-what can we expect? *Int Orthop.* 2013 Jan;37(1):31-7. Impact-Factor 2013: 2,019
17. Wegener B, Zolyniak N, **Güleçyüz MF**, Büttner A, von Schulze Pellengahr C, Schaffer V, Jansson V, Birkenmaier C. Heat distribution of polymerization temperature of bone cement on the spinal canal during vertebroplasty. *Int Orthop.* 2012 May;36(5):1025-30. Impact-Factor 2011: 2,025
18. Pietschmann MF, Niethammer TR, Horng A, **Güleçyüz MF**, Feist-Pagenstert I, Jansson V, Müller PE. The incidence and clinical relevance of graft hypertrophy after matrix-based autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med.* 2012 Jan;40(1):68-74. Impact-Factor 2012: 4,439
19. Pietschmann MF, Sadoghi P, Häuser E, Scharpf A, **Güleçyüz MF**, Schröder C, Jansson V, Müller PE. Influence of testing conditions on primary stability of arthroscopic knot tying for rotator cuff repair: slippery when wet? *Arthroscopy.* 2011 Dec;27(12):1628-36. Impact-Factor 2011: 3,024
20. Pietschmann MF, **Güleçyüz MF**, Fieseler S, Hentschel M, Rossbach B, Jansson V, Müller PE. Biomechanical stability of knotless suture anchors used in rotator cuff repair in healthy and osteopenic bone. *Arthroscopy.* 2010 Aug;26(8):1035-44. Impact-Factor 2010: 3,317
21. Pietschmann MF, Fröhlich V, Ficklscherer A, **Güleçyüz MF**, Wegener B, Jansson V, Müller PE. Suture anchor fixation strength in osteopenic versus non-osteopenic bone for rotator cuff repair. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009 Mar;129(3):373-9. Impact-Factor 2009: 1,117

8. Danksagung