Obere Extremität 2011 · 6:125–136
DOI 10.1007/s11678-011-0121-5
Eingegangen: 8. Dezember 2010
Angenommen: 21. Februar 2011
Online publiziert: 18. Mai 2011
© Springer-Verlag 2011

M. Schober¹ · M. Schaer¹ · P. Boileau² · M.A. Zumstein^{1,2}

¹ Dept. Orthopaedic Surgery Traumatology, Orthopedic Sports Medicine, University of Bern, Inselspital, Bern

² Department of Orthopaedic Surgery and Sports Traumatology, Hôpital de L'Archet, University of Nice

Die Biologie der Heilung der Rotatorenmanschettenläsion

Welche Rolle spielen Wachstumsfaktoren heutzutage?

Läsionen der Rotatorenmanschette (RM) gehören zu den häufigsten Sehnenverletzungen. Mehr als 50% der über 60-Jährigen weisen bereits Läsionen der RM auf [1]. Sie nehmen mit dem Alter an Häufigkeit zu. Auch schon beim jüngeren, in der Arbeitswelt stehenden Patienten, kommen große symptomatische Läsionen [2] vor, die neben Schmerzen auch eine Funktionseinschränkung zur Folge haben [3, 4]. Da viele Patienten an der RM operiert werden, stellt diese Pathologie somit eine große volkswirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem jenes Landes dar.

Die intakte physiologische RM-Insertion

Eine physiologische RM-Insertion besteht aus einer Transitionszone zwischen Knochen und Sehne. Diese setzt sich aus den folgenden vier Zonen zusammen:

- I. Sehne,
- II. unmineralisierter Faserknorpel,
- III. mineralisierter Faserknorpel und
- IV. Knochen [5].

Während in den Zonen I und IV das Kollagen I dominiert, bestehen die Zonen II und III vor allem aus Kollagen I, II und X sowie aus extrazellulärer Matrix und mitunter Proteoglykanen, wie beispielsweise Dekorin, Aggrekan und Biglykan [6]. Während des Alterungsprozesses von intakten Sehnen nimmt zudem die Vasku-

larisation in der kritischen Region um die RM-Insertion ab [7, 8].

RM-Läsionen

Ätiologie und Histopathologie

Grundsätzlich werden heute ex- und intrinsische Ursachen sowie traumatische Zugbelastung des Sehngewebes als Ursache für die Läsionen unterschieden. Die extrinsische Ursache für eine Sehnendegeneration besteht in dem von Neer 1972 beschriebenen subakromialen Impingement [9] mit der Folge einer extraartikulären Schädigung dieser Sehne bedingt durch den korakoakromialen Bogen bei Bewegungen des Oberarms. Bei den intrinsischen Ursachen findet sich der Grund für die Läsion in der RM im sog. Degenerations-Mikrotrauma-Modell [10]. Dabei kommt es zu vermehrtem mukoidem Umbau sowie zur Einlagerung von Hydroxyapatitmikrokalzifikationen und fettiger Infiltration [11, 12]. Solche Veränderungen führen zu einer Schwächung der Sehne und begünstigen Mikrotraumata, welche dann zur partiellen und schließlich vollständigen RM-Ruptur führen können. Dieser Prozess kann durch genetische Prädisposition und Stoffwechselstörungen beschleunigt werden [13, 14]. Yuan et al. [15] konnten zeigen, dass bei RM-Tendinopathien am Sehnenende ein signifikant höherer Anteil an Zellen mit Anzeichen von Apoptose (34%) zu finden

ist als bei Gesunden (13%). Apoptotische Zellen finden sich nicht nur in der rupturierten Sehne, sondern auch in den perivaskulären Arealen. Eine Korrelation zwischen der Anzahl der apoptotischen Zellen und den Parametern Alter bzw. Größe der Ruptur oder Dauer der Symptome fand sich jedoch nicht. Die Ursache der Apoptose dieser Zellen ist bisher nicht geklärt. Gründe wie Ischämie, Hypoxie oder freie Radikale werden diskutiert. Möglicherweise stellen die Apoptose und die damit verbundene verminderte Kollagensynthese intrinsische Faktoren der Sehnendegeneration dar. Außerdem weisen die Sehnenenden mit Tendinopathie häufiger Ödeme in der extrazellulären Matrix mit Fragmentierung und Desorientierung der Kollagenfibrillen auf [13].

Biologie der Heilung der RM-Läsion

Um die Wiederherstellung der funktionellen Muskelsehneneinheit zu bewerkstelligen, müssen wir die einzelnen anatomischen Strukturen, an denen unsere therapeutischen Möglichkeiten ansetzen, unterscheiden. Die limitierenden Faktoren in Bezug auf Funktion und Resultat einer RM-Rekonstruktion sind die Muskelqualität sowie die Integrität des Sehnen-Knochen-Interfaces der reparierten Sehne.

Abb. 1 ◀ Der Spanner wurde mittels eines winkelstabilen Systems auf der Spina scapulae eines Schafes befestigt (Mit freundl. Genehmigung von C. Gerber, MD)

Die Muskelqualität der RM

Die Gewebequalität ist vor allem durch den Fett- und Bindegewebegehalt der Sehne sowie des Muskels beeinflusst [16]. Des Weiteren unterliegt der Muskel nach einer RM-Ruptur folgenden Prozessen:

- Retraktion,
- Atrophie,
- Zunahme des intramuskulären Bindegewebes sowie
- Abnahme der Kapillarenzahl [17].

Die Muskelfasern verkürzen sich, der *Fiederungswinkel* nimmt zu und das Muskelgewebe verliert teilweise seine Fähigkeit, Spannung zu entwickeln. In der Magnetresonanztomographie kann die Zunahme der fettigen Infiltration über standardisierte Messmethoden quantifiziert werden [18, 19]. Die fettige Infiltration kann somit die Heilungsrate der Reinsertion bzw. der Re-Reinsertion oder „non-healing“ von RM-Rekonstruktionen vorausagen und beeinflusst wesentlich das klinische Resultat der Reinsertionen [20, 21, 22]. Die Konsequenzen der Retraktion der muskulotendinösen Einheit [23] kann zu diesem Zeitpunkt nicht kompensiert werden. Die inelastische und retrahierte Muskel-Sehnen-Einheit kann nicht in einem einzeitigen Verfahren [16, 24] ohne Riss oder weitere strukturelle Schäden im Sinne einer Zunahme des Bindegewebes an seinen ursprünglichen Ansatzpunkt zurückgebracht werden [25]. Experimentell

konnte jedoch mittels eines entwickelten Spanners die Muskel-Sehnen-Einheit mit der Zeit wieder auf Länge gebracht (▣ **Abb. 1**) und die Architektur und der physiologische Fiederungswinkel wiederhergestellt werden [26]. Diese gespannten, jedoch gesunden, Muskelfasern hypertrophierten, wie im histologischen Präparat und in der Elektronenmikroskopie zu erkennen, in der Länge. Insgesamt jedoch war die Muskelmasse im Vergleich zur gesunden Gegenseite noch geringer und es konnte keine signifikante Abnahme des Fettes erreicht werden (▣ **Abb. 2**).

Molekularbiologische Analysen zeigten eine Zunahme der Expression von „alpha-skeletal muscle actin“ und „myosin heavy polypeptide-1“ mit zunehmender Verfettung der RM-Muskeln [27]. Diese Zunahmen sind vergesellschaftet mit einem erhöhten Gewebemetabolismus und oxidativem Stress und stützen somit die histologischen und elektronenmikroskopischen Resultate [26]. Dies bedeutet, dass eine Zunahme der Verfettung der Muskeln danach nicht mit einer Degeneration, sondern vielmehr mit einer versuchten Maximalregeneration einhergeht. Die mit der Verfettung einhergehende Atrophie eines Muskels kann entweder aufgrund einer verminderten Proteinsynthese oder aber durch einen vermehrten Abbau entstehen. Verschiedene Signalproteine und Transkriptionsfaktoren regulieren die Muskelatrophie über den Faktor FOXO, welcher Atrogin-1

und MURF1 stimuliert und dadurch über 3 proteolytische Systeme eine Proteolyse induziert:

1. kalziumabhängiges Calpain-System,
2. lysosomales Protease-System (Kathepsine) und
3. Ubiquitin-Proteasom-System.

Alle 3 Systeme sind auf molekularer Ebene in massiven (großen) RM-Rupturen vermehrt hochreguliert [28], nicht aber bei kleineren RM-Rupturen bzw. einer Kontrollgruppe ohne Rupturen.

Sehnen-Knochen-Interface

Es gibt genügend experimentelle und klinische Beweise, die darlegen, dass eine optimale mechanische Fixierung mit adäquater Naht, Nahtverankerung und Sehnen-Knochen-Fixierung mit einer höheren Heilungsrate assoziiert ist [5, 20, 29]. Sowohl in *in vitro* als auch *in vivo* wurden exzellente Fäden mit hoher Zugfestigkeit und optimale Techniken der Sehnenverankerung entwickelt [5, 20, 29]. Im Vergleich zum physiologischen Sehnen-Knochen-Interface zeigt das regenerative desorientierte Narbengewebe die 4 Zonen nicht mehr und weist verminderte biomechanische Eigenschaften auf [30]. Die Zellen für die Heilung dieses Narbengewebes stammen vor allem vom knöchernen „footprint“ und der Bursa [31]. Der Grund für diese defizitäre Gewebequalität könnte im fehlenden physiologischen Umfeld während des Heilungsprozesses liegen. Ärzte injizieren weiterhin, trotz fehlender klarer Evidenz [32], häufig subakromial Kortikosteroide, welche noch zusätzlich schädliche Effekte auf die Tenozyten der RM zeigen [23].

Die entscheidenden Faktoren für eine erfolgreiche Heilung sind:

1. Zellen der lokalen Umgebung und des Milieus,
2. extrazelluläre Matrixproteine, wie Kollagene, Glykosamino- und Proteoglykane der natürlichen Insertion,
3. stabile 3-dimensionale Matrix als Träger für regenerative Zellen und Wachstumsfaktoren sowie
4. Zytokine, Regulatoren und Wachstumsfaktoren selbst, welche über einen Zeitraum von mehreren Wochen exprimiert werden [33, 34].

Zellen

Die für die Heilung der RM-Läsion verfügbaren Zellen sind entweder intrinsische Zellen der Insertion (Osteoblasten, Tenozyten der Sehne und des Peritendineum [35]) oder extrinsische Zellen, wie Entzündungszellen (Granulozyten und Thrombozyten) und sog. *Vorläufer-Stammzellen* aus dem Knochenmark [36, 37]. Nach den Untersuchungen von Utthoff [38] tragen die Zellen des proximalen Sehnenstumpfes nur sehr wenig zur Wiedereinheilung bei, wogegen die meisten in den Heilungsprozess involvierten Zellen aus dem proximalen Humerus sowie der umliegenden Bursa stammen [35]. Nach einer Reinsertion proliferieren die *Osteoblasten* und neue Trabekula werden gebildet [38]. Die Aufgabe der spindelförmigen *Tenozyten* in den Zonen I und II am Übergang zum Tuberculum majus besteht in der Synthese und Sekretion von extrazellulären Matrixproteinen [39]. Zudem sind in jeden Heilungsprozess *Entzündungszellen*, wie Thrombozyten und Leukozyten, involviert. Zur Sehnenreparation tragen sie insbesondere im Anfangsstadium durch Sekretion von Wachstumsfaktoren bei, welche die Reparationskaskade initiieren [40]. Die *Vorläuferstammzellen* können problemlos während einer arthroskopischen Refixierung aus dem proximalen Humerus gewonnen und isoliert werden. Ob die Differenzierung der Zellen in eine spezifische Zelllinie einen direkten Einfluss auf die Sehnenheilung nimmt, ist bis dato noch nicht geklärt. In einem experimentellen Schafmodell der Gruppe um Scott Rodeo [41] zeigte sich jedoch kein signifikant positiver Einfluss der klassischen *Vorläuferstammzellapplikation* auf die Heilung der RM.

Proteine der extrazellulären Matrix

Die Proteine der extrazellulären Matrix (ECM) stellen die Gesamtheit der Makromoleküle außerhalb der Plasmamembran von Zellen dar und dienen primär als Fixierungsmöglichkeit für die in ihr eingebetteten Zellen. Da die Zellen jedoch untereinander und auch mit der ECM eine wechselseitige Beeinflussung aufweisen, darf nicht von einer statischen, sondern muss vielmehr von einer dynami-

Zusammenfassung · Abstract

Obere Extremität 2011 · 6:125–136 DOI 10.1007/s11678-011-0121-5
© Springer-Verlag 2011

M. Schober · M. Schaer · P. Boileau · M.A. Zumstein

Die Biologie der Heilung der Rotatorenmanschettenläsion. Welche Rolle spielen Wachstumsfaktoren heutzutage?

Zusammenfassung

Die Rotatorenmanschettenläsion ist eine häufige Diagnose in der orthopädischen Sprechstunde. Die Rerupturrate ist trotz Weiterentwicklung der Nahtmaterialien und -techniken im offenen und arthroskopischen Bereich nach wie vor hoch. In den letzten Jahren wurden den physiologischen Vorgängen der natürlichen Insertion wie auch den biologischen Eigenschaften der Rotatorenmanschettenheilung in der Forschung vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt. Es hat sich gezeigt, dass die Heilung der Sehnen-Knochen-Insertion der Rotatorenmanschette ein komplexes Zusammenspiel von lokalen Zellen, Stammvorläuferzellen, extrazellulärer Matrix

sowie von Wachstumsfaktoren und anderen Zytokinen ist. Dementsprechend wurden verschiedene biologische In-vitro- und In-vivo-Therapieverfahren zur potenziellen Verbesserung der Reinsertion entwickelt. Ziel dieses Artikels ist es, einen Überblick über die heutige Evidenz der Augmentation der Rotatorenmanschettenrekonstruktion mit Wachstumsfaktoren zu geben. Weiterhin werden mögliche zukünftige Therapieansätze diskutiert.

Schlüsselwörter

Rotatorenmanschette · Enthese · Biologie · Heilung · Wachstumsfaktoren

The biology of the healing of rotator cuff tears. The role of growth factors

Abstract

Rotator cuff tears are a common orthopedic diagnosis in daily practice. The failure rate is still high despite the continued developments in suture material and techniques in both the open and arthroscopic approaches. In recent years, the physiological processes in the bone tendon insertion as well as the biological characteristics of rotator cuff healing have received increasing attention by researchers. It has been shown that the healing of the tendon bone insertion is a complex interplay of local cells, progenitor stem cells, extracellular matrix, growth factors, and

other cytokines. Accordingly, several biological in vitro and in vivo therapy methods were developed to improve reinsertion. This article provides an overview of the current evidence for augmentation of rotator cuff reconstruction with growth factors. Furthermore, potential future therapeutic approaches are discussed.

Keywords

Rotator cuff · Insertion · Biology · Wound healing · Growth factors

Abb. 2 ▲ Immunohistologisch vergleichbare Muskelregion nach 0, 16, und 34 Wochen nach Sehnen-„Release“. Typ-1-Fasern in Violett und Typ-2-Fasern in Braun. **0 Wochen:** Zum Zeitpunkt des Sehnen-„Release“ zeigt sich eine normale Muskelstruktur mit Hintergrund aus interfibrillärem Bindegewebe, Fettzellen und Blutgefäßen. **16 Wochen:** Nach Sehnen-„Release“ zeigt sich eine nahezu verloren gegangene Muskelorientierung der Fibrillen in den Fasern mit einer markanten Zunahme des interfaszikulären Gewebes. **34 Wochen:** Nach Spannung der Muskel-Sehnen-Einheit zurück zum originalen Insertionspunkt und Normalisierung des Fiederungswinkels zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Muskelqualität mit einer nahezu signifikanten Abnahme von interfaszikulärem Bindegewebe, Fett und Blutgefäßen. (Mit freundl. Genehmigung von C. Gerber, MD)

schen Situation ausgegangen werden. Die ECM besteht einerseits aus faserigen Bestandteilen der Kollagene, andererseits aus Glykosamino- und Proteoglykanen.

Kollagene

In jedem der 4 Zonen sind verschiedene Kollagene Hauptbestandteile des Bindegewebegerüstes, wobei die Kollagenfasern im Bereich des tendino-ossären Übergangs weniger organisiert sind als in der Sehne selbst [42]. Die Kollagene können in 3 Gruppen eingeteilt werden:

- Fibrilläre Typen (I, II und III),
- fibrillenassoziierte Typen (IX, XII) als Brücken zwischen den Fibrillen einerseits und extrazellulären Matrixproteinen andererseits und
- kurzkettige Typen (X).

Typ-I-Kollagen kommt lokal v. a. im Bereich der Zonen I und IV [6] sowie zeitlich in der Remodellierungsphase vor [43]. Dagegen ist Typ-II-Kollagen bei der fetalen Entwicklung in Zone IV und postnatal in den Zonen II und III zu finden. Mit Abschluss der Entwicklung der Sehneninsertion lässt es sich jedoch nur noch in Zone III nachweisen [6]. Typ-III-Kollagen ist sowohl auf der knöchernen wie auf der tendinösen Seite zu finden [44]. Es ist v. a. während den frühen Stadien des Heilungsprozesses vorhanden [45]. Es ist typischerweise assoziiert mit der Sehnen- und Bandheilung in degenerativem und verletztem Gewebe [46, 47]. Vor daher stellt sich die Frage, inwiefern sich eine übermäßige Kollagen-III-Menge negativ auf die Insertionsqualität auswirkt. Typ-

V-Kollagen ist ein Regulator des Fibrillendurchmessers von Typ-I-Kollagen [45] und dementsprechend finden wir diesen Typ vor allem in den Zonen I und II. Typ-IX-Kollagen finden wir v. a. auf der knöchernen Seite der Insertion. Es gehört zu den fibrillenassoziierten Typen und geht v. a. Verbindungen mit Typ-II-Kollagen ein. Typ-X-Kollagen wird während der Entwicklung von hypertrophen Chondrozyten in der mineralisierten fibrocartilaginären Übergangszone (Zone III) produziert und findet sich während des Wachstums in der epiphysären Wachstumsfuge. Dies ist insofern interessant, als dass die Wachstums- und Transkriptionsfaktoren, welche zur Reifung der Wachstumsfuge beitragen, bei der Ausbildung der Insertion ihre Rolle spielen dürften [6]. Typ-X-Kollagen persistiert in der Zone III noch, auch wenn die hypertrophen Chondrozyten zu einem späteren Zeitpunkt fehlen. Es kann als Indiz gewertet werden, dass dem Typ-X-Kollagen in der Übertragung von mineralisiertem zu unmineralisiertem Gewebe eine entscheidende Bedeutung zukommt, jedoch fehlt dieser Typ bei der adulten Sehnen-Knochen-Heilung [6]. Interessanterweise fehlt Typ-X-Kollagen auch während der embryonalen und neonatalen Periode und wird erst mit Auftreten der Zonen II und III in der Entwicklung produziert. Somit tragen möglicherweise mechanische Faktoren dazu bei, dass Typ-X-Kollagen exprimiert und produziert wird [6]. Dies wird durch Tatsache erhärtet, dass die Ausbildung einer fibrocartilaginären Übergangszone bei Sehnen gelähmter Schultern gestört ist.

Typ-XII-Kollagen finden wir auf beiden Seiten (Zonen II und III) der Insertion [48]. Es gehört ebenso wie Typ-IX-Kollagen zu den fibrillenassoziierten Typen und geht Verbindungen mit Typ-I-Kollagen ein.

Proteoglykane

Dekoron reguliert ebenso wie Typ-V-Kollagen die Fibrillendicke des Kollagens und findet sich ausschließlich im tendinösen Bereich des Übergangs, v. a. in den Zonen I und II der intakten Insertion [45, 48]. Interessanterweise bleibt *Dekoron* während des Heilungsprozesses vermindert, ist jedoch weiterhin nachweisbar. Die Expression von *Dekoron* deutet daraufhin, dass sich sehnen spezifisches Gewebe bildet. Weiter trägt es einerseits durch Brückenbildung zwischen den Kollagenfibrillen und durch Einfluss auf die Fibrillogenese (hemmt die Bildung von Typ-I-Kollagen) zur Stabilisierung der Kollagenstruktur bei [44], andererseits reguliert es die Aktivität von „transforming growth factor β “ (TGF- β).

Aggrekan ist wie *Versikan* ein knorpelspezifisches ECM-Protein und nur im knorpelig-knöchernen Bereich der Insertion zu finden [44]. Kompressionsstress führt zur Produktion von *Aggrekan* [6]. Entsprechend ist es vorwiegend in der Zone III zu finden. *Aggrekan* hat ein enormes Potenzial, Wasser zu binden.

Biglykan

Biglykan ist ein sehnen spezifisches ECM-Protein in der Zone I und lässt sich bei der Insertion auch nur dort nachweisen

Hier steht eine Anzeige.

Hier steht eine Anzeige.

[44]. Es bildet ebenso wie Dekorin Brücken zwischen den Kollagenfibrillen und erhöht so deren Stabilität. Ebenfalls kann es die Struktur durch Beeinflussung der Fibrillogenese mitbestimmen [48].

Stabile 3-dimensionale Matrix

Die erste Matrix, die bei einer Wundheilung entsteht, ist das Blutkoagel. Es dient in erster Linie der Blutstillung, steht dann mit den primär polymerisierten Fibrinstrukturen als provisorische Matrix für die Zellmigration zur Verfügung und sezerniert bereits die ersten Wachstumsfaktoren [40]. Bereits ab dem 5. Tag migrieren Fibroblasten entlang des Fibrins an den Ort der Läsion. Diese ersetzen in der Folge das Fibrin durch die Produktion von Typ-I-Kollagen und anderen extrazellulären Matrixproteinen [40]. Die Fibroblasten mutieren zu Myofibroblasten und kontrahieren sich, sobald sie mit ihren Pseudopodien auf extrazelluläre Matrixproteine, wie Fibronectin oder Kollagen, stoßen [40]. Sobald dieser Prozess beendet ist, gehen die Fibroblasten in Apoptose [40]. Da die fibrinösen Matrices jedoch keinen mechanischen „load“ aufnehmen können, sind in den letzten Jahren zunehmend sog. biologische Augmentations-träger („scaffolds“) auf den Markt gekommen. Diese 3-dimensionalen „scaffolds“ dienen einem temporären mechanischen „support“ und werden im Verlaufe des Heilungsprozesses entweder durch den Körper ab- oder eingebaut und remodelliert. Sie müssen deshalb absorbierbar sein und/oder aus natürlichen Materialien bestehen (Dermis, intestinale Submukosa). Im Prinzip unterscheidet man zwischen Interpositions- und Augmentations-„Scaffolds“. Die heutzutage erwerbblichen „scaffolds“ sind äußerst teuer (1000–2000€) und ihre Rolle bei der Augmentation einer RM-Ruptur ist zum heutigen Zeitpunkt aufgrund der klinischen Ergebnisse (hohe Versagerrate) sowie der gefundenen Nebenwirkungen (chronischer Entzündungsprozess) trotzdem eher gering [49, 50].

Zytokine, Regulatoren und Wachstumsfaktoren

Während der Name *Wachstumsfaktor* einen positiven Effekt auf die Zelldivision impliziert, ist der Name eines Regulators oder Zytokins grundsätzlich allgemeiner formuliert. Da jedoch in der Literatur der Begriff *Wachstumsfaktor* im Zusammenhang mit der Heilung gebräuchlich ist, verwenden wir ihn der Einfachheit halber. Wachstumsfaktoren agieren typischerweise als Signalmoleküle, die über spezifische Rezeptoren an der Oberfläche der Zielzelle binden und ihren Effekt bewirken. Positiv wirkende Wachstumsfaktoren können entweder über eine anabole Stimulation oder aber über eine katabole Hemmung auf Proteine wirken.

Matrixmetalloproteinasen

Neben den untenstehenden Wachstumsfaktoren finden Matrixmetalloproteasen (MMPs) zunehmendes Interesse bei Wissenschaftlern, die sich mit der RM-Heilung beschäftigen. MMPs dienen dazu, die extrazelluläre Matrix sowie Bindegewebe zu modellieren. Normalerweise besteht zwischen den MMPs und den natürlichen Inhibitoren eine neutrale Balance. Bei Verlust dieser Balance kann es zu degenerativen Sehnenveränderungen und RM-Rupturen kommen. Interessanterweise sind die MMPs nach RM-Rekonstruktion im Tiermodell bis 4 Wochen postoperativ erhöht.

Noch wenig untersucht liegen bisher v. a. Daten vor, die den Einfluss der MMPs auf die Neovaskularisation zeigen. Interessant sind die Untersuchungen zur Membran-Typ-1-Matrixmetalloprotease (MT1-MMP). MT1-MMP spielt eine entscheidende Rolle in der embryonalen Entwicklung von muskuloskelettalem Gewebe und scheint bei der enchondralen Ossifikation einen Einfluss zu haben [51, 52]. Einen möglichen positiven Effekt auf die RM-Reinsertion hat die MT1-MMP insofern, als dass sie durch ihre Eigenschaften dem Regenerationsgewebe die ansonsten fehlende fibrokartilaginäre Übergangszone teilweise zukommen lassen könnte [51, 52]. Der zweite positive Einfluss der MT1-MMP ist eine Hochregulation von Zyklusoxxygenase 2 (COX-2), da bekannt ist, dass COX-2 für die Knochen-Sehnen-

Reintegration entscheidend ist und COX-2-Hemmer der Regeneration entgegenwirken [53]. Dies ist zurzeit aber noch Gegenstand der aktuellen Forschung.

Andererseits wurden die MMPs experimentell mittels Doxizykin gehemmt, was zu besseren biomechanischen Eigenschaften des Narbengewebes geführt hat [54, 55]. Ebenfalls können die MMPs mit α 2-Makroglobulin gehemmt werden, was im Tierexperiment zu einer vermehrten Kollagenorganisation, gesteigerter Faserknorpelbildung sowie zu einer verminderten Kollagen-degradation geführt hat [56]. Jedoch scheinen diese Faktoren hinsichtlich der biomechanischen Eigenschaften keinen Vorteil zu bringen.

Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren können sowohl von in- wie extrinsischen Zellen produziert werden [43], zeigen einen dosisabhängigen Effekt und brauchen einen Rezeptor, um ihre Wirkung zu entfalten [43]. Sie erscheinen nach RM-Ruptur zeitlich früher im proximalen myotendinösen Übergang als im distalen Defekt des Sehnenstumpfes selbst [57], sind jedoch dort länger nachweisbar. Ein denkbarer Grund, warum distal im Sehnenstumpf zuerst keine Wachstumsfaktoren zu finden sind, liegt in einer möglichen Minderperfusion in dieser „critical zone“ [57].

Würgler-Hauri et al [34] konnten zeigen, dass die meisten Wachstumsfaktoren nach 4 Wochen bereits wieder ein tiefes Niveau erreicht haben. Die einzigen noch hochregulierten Faktoren sind diejenige, die typisch für die Remodellierungsphase der Sehnensubstanz sind. Der Grund liegt möglicherweise in einer erhöhten Belastung der Sehne zu diesem Zeitpunkt. Dies würde das Konzept stützen, welches einen Einfluss von Mobilisation und Belastung auf die Sehnen-Knochen-Heilung besagt [34].

Die wichtigsten Wachstumsfaktoren für die Sehnen-Knochen-Heilung der RM

— „Basic fibroblast growth factor“ (bFGF). Die Produktion erfolgt nebst Thrombo- und Leukozyten insbesondere durch Tenozyten und Fibroblasten [36, 43]. bFGF bleibt während der ganzen Heilung hochreguliert, zeigt

seinen Peak um den 7.–9. Tag und ist insbesondere in der Proliferations- und Remodellierungsphase wichtig [34, 43, 57]. Mit bFGF besitzen wir einen potenten Stimulator der Angiogenese sowie der Proliferation von Fibroblasten [34, 36, 43]. Des Weiteren führt er zu einer erhöhten Kollagen-III-Produktion, zu einer verminderten Produktion von Typ-I-Prokollagen [36, 43], stimuliert bFGF-Fibroblasten zur Sekretion von Kollagenase und die Proliferation von Endothelzellen; beides wichtige Faktoren bei der Angiogenese [36].

- „Insulin-like growth factor 1“ (IGF-1). Bei lokaler Stimulation der entsprechenden Zellen wird IGF-1 vor allem durch Thrombo- und Keratinozyten sowie Osteo- und Fibroblasten sezerniert [36]. Er ist bereits sehr rasch nach Vorliegen der Läsion am Ort des Geschehens, was auf einen hämatogenen Ursprung schließen lässt [57] und hat seinen Peak nach 3 Wochen [43]. IGF-1 ist ein wichtiger Faktor in allen Heilungsphasen, insbesondere während der Entzündungs-, Proliferations- und Remodellierungsphase [43, 57]. Durch einen negativen „feedback loop“ hemmt in der Entzündungsphase die Migration von Entzündungszellen [43]. Seine Aufgabe im Rahmen der Sehnenheilung liegt in der Stimulation der Proliferation und Migration von Fibroblasten und anderen lokalen Zellen, insbesondere zusammen mit „platelet-derived growth factor BB“ (PDGF-BB, [36, 43, 57]). Während der Remodellierungsphase erhöht er die Produktion von Kollagen und anderen ECM-Proteinen [43]. Extrazellulär wird IGF-1 an Proteine gebunden, stellt somit einen extrazellulären Speicher dar und erlaubt eine sofortige Antwort auf ein Ereignis über eine enzymatische Entkopplung [43, 57].
- „Platelet-derived growth factor“ (PDGF). Synthetisiert und sezerniert wird PDGF v. a. durch Thrombozyten, aber auch durch Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten [36]. Zusammen mit IGF-1 ist er einer der ersten Wachstumsfaktoren am Ort der Läsion [36].

PDGF spielt insbesondere in den frühen Phasen der Heilung eine wichtige Rolle, wo er die Synthese anderer Wachstumsfaktoren stimuliert und reguliert (z. B. IGF-1, TGF- β ; [34, 43, 57]). Zu einem späteren Zeitpunkt nimmt er Einfluss auf die Remodellierung durch Stimulation der Produktion von Typ-I-Kollagen und Nicht-Kollagen-Proteinen (Fibronektin) [34, 36, 43] und stimuliert die Migration und Proliferation von Fibroblasten und Endothelzellen [36].

- „Transforming growth factor β “ (TGF- β). Normale Bänder und Sehnen zeigen eine geringe Färbung von TGF- β , welches jedoch praktisch von allen Zellen, welche im Heilungsprozess involviert sind, produziert wird [36, 43]. Zusammen mit IGF-1 erscheint dieser Wachstumsfaktor sehr rasch am Ort der Läsion, was auf einen hämatogenen Ursprung schließen lässt [57]. TGF- β bleibt mindestens 8 Wochen lang hochreguliert [34, 43] und ist in praktisch allen Phasen der Sehnenheilung aktiv [43, 57]. In seinem Wirkungsspektrum nimmt er Einfluss auf die Migration von extrinsischen Zellen, Regulation von Proteinasen, Interaktion von Fibronektinbindungen, Terminierung der Zellproliferation (insbesondere bei Fibroblasten in Synergie mit PDGF-AB) sowie auf die Stimulation der Produktion von Typ-I- und Typ-II-Kollagen [34, 36, 43]. TGF- β spielt bei der fetalen, narbenlosen Wundheilung eine entscheidende Rolle. Im Erwachsenenalter ist es beim gleichen Prozess, bei welchem bekanntlich eine Narbe entsteht, nicht mehr nachweisbar [6]. TGF- β stellt somit ein möglicher Zielfaktor für die Regeneration einer Knochen-Sehnen-Insertion dar.
- „Vascular endothelial growth factor“ (VEGF). Dieser Wachstumsfaktor wird aus neutrophilen Granulozyten sowie Thrombo-, Keratino-, Teno- und Astrozyten sezerniert [36]. Produktion und Sekretion von VEGF können durch Hypoxie und andere Wachstumsfaktoren (PDGF, bFGF, TGF- β) oder Interleukine stimuliert werden [36, 43]. Seinen Peak hat er um den 7. Tag und nimmt dann bis

zum 21. Tag ab [43]. VEGF ist besonders nach der Entzündungs-, in der Proliferations- und der Remodellierungsphase aktiv und zeigt sich dort als Stimulator der Angiogenese von epi- und intratendinösen Gefäßen [36, 43]. Er selbst stimuliert die Sekretion von anderen Wachstumsfaktoren, wie bFGF [36].

Zusammenspiel der einzelnen Komponenten

Um komplexe, mulitdirektionale Kräfte entlang der Zugrichtung, wie sie bei der Sehnen-Knochen-Insertion auftreten, weiterzuleiten, ist die Zusammenstellung der Bausteine wichtig. So besteht die tendinöse Seite aus Typ-I- und Typ-XII-Kollagen sowie Dekorin, die alignierte Organisation dieser Komponenten entlang der Hauptzugsrichtung des Muskels ist optimal. Auf der knöchernen Seite dagegen ist die veränderte Zusammensetzung (Kollagene der Typen II, IX und X sowie Aggrecan) und Struktur (*zufällige* Kollagenanordnung) anders. Somit ist die Heilung der RM-Insertion ein Zusammenspiel aller oben genannten Faktoren, in welchem die Wachstumsfaktoren ihren Peak in einer strikten Reihenfolge (TGF- β $\rightarrow$ IGF-1 $\rightarrow$ bFGF $\rightarrow$ PDGF) zeigen [57].

Während sich in der Entwicklung die oben genannten 4 Zonen bilden, kommt es bei der Heilung der Sehne zur Narbenbildung am Sehnen-Knochen-Interface mit schlechteren Eigenschaften. Diese physiologische oder auch postoperative Heilung spielt sich im Prinzip in 5 Phasen [43] ab:

1. unmittelbar posttraumatische Phase,
2. entzündliche Phase,
3. Proliferationsphase,
4. Reparationsphase und
5. Remodellierungsphase.

Die unmittelbar posttraumatische Phase ist auf den Tag 0 determiniert, die Entzündungsphase beginnt ebenfalls ab Tag 0 und dauert bis Tag 1–2, während die Proliferationsphase sich über die Tage 2–4 erstreckt. Gefolgt wird diese von der Reparationsphase zwischen Tag 4 und 14. Schließlich wird die Heilung mit der Remodellierungsphase ab Tag 14 abgeschlossen, die bis Tag 21 dauert.

Unmittelbar posttraumatische Phase

Durch das Trauma oder die Operation kommt es zur Bildung eines Blutkoagels, welches Leuko-, Lymphozyten und Blutplättchen enthält, die ihrerseits direkt mit der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren beginnen [43].

Entzündliche Phase

Während der entzündlichen Phase folgt die Invasion extrinsischer Zellen, wie Makrophagen und Neutrophile, die nekrotisches Gewebe phagozytieren und zusammen mit intrinsischen Zellen weitere Wachstumsfaktoren bilden [43]. Es konnte gezeigt werden, dass die Thrombozyten zu diesem Zeitpunkt v. a. PDGF und TGF- β , Makrophagen in erster Linie bFGF, „transforming growth factor α “ (TGF- α) und TGF- β sowie PDGF sezernieren. Ebenfalls finden in diesem Stadium bereits die ersten Neovaskularisationen statt.

Proliferationsphase

Durch die in den vorangegangenen Phasen freigesetzten Wachstumsfaktoren folgt nun die Migration extrinsischer Fibroblasten und die Proliferation intrinsischer Tenozyten [43]. Die Fibroblasten beginnen bereits nach einer Woche mit der Sekretion von Kollagen und anderen Matrixproteinen. Während der zweiten Woche wird das initiale Blutkoagel mehr und mehr organisiert durch Zellproliferation und Matrixsekretion und die provisorische Matrix wird durch die definitive Matrix bzw. das definitive Gewebe ersetzt. Zu diesem Zeitpunkt ist der Kollagengehalt der Läsion größer, die Kollagendichte jedoch geringer als normalerweise und die Matrix noch unorganisiert.

Reparationsphase

Die in Phase 3 vermehrten Fibroblasten sind verantwortlich für die Produktion neuer extrazellulärer Matrix, welche zu diesem Zeitpunkt vornehmlich Kollagen und Glykosaminoglykane enthält [43].

Remodellierungsphase

Diese Phase ist gekennzeichnet durch Verminderung des Zellgehalts und Abnahme der Vaskularisierung [43]. Die Dichte des Typ-I-Kollagens Gehalts nimmt zu [43]. Die Kollagenfasern werden ausgerichtet und mit gesunder Matrix außerhalb des Gewebeschadens verknüpft [43]. Die Remodellierungsphase ist abhängig von biochemischen und -mechanischen Signalen. Der ursprüngliche Aufbau der Knochen-Sehnen-Insertion wird jedoch nie mehr erreicht.

Therapieansätze im Rahmen des „tissue engineering“

Da unsere bisherigen therapeutischen Ansätze nicht zu einer physiologischen Restoration der Insertion führen und die qualitativen Voraussetzungen am distalen Sehnenende der RM und der Knocheninsertion suboptimal sind [57], werden neue biologische Behandlungsstrategien immer wichtiger. Diese sind unseres Erachtens für die Bereitstellung der optimalen Umgebung zur Restoration der physiologischen muskulotendinösen Einheit wichtig. Die im Rahmen des sog. „tissue engineering“ bekannten Therapieformen sollten sowohl Träger, Regulatoren als auch Zellen beinhalten [58, 59, 60], die möglicherweise die Versagerrate nach RM-Rekonstruktion senken könnten.

Unser Therapieansatz

Ziel der operativen RM-Rekonstruktion mit Augmentation muss es also sein, die Biologie der Reinsertion so zu beeinflussen, dass die Kraftübertragung vom Knochen auf die Sehne wieder optimal funktioniert, was möglicherweise nur mit Wiederherstellung der 4 Zonen gelingen kann. Wie wir oben dargestellt haben, benötigt die Wiederherstellung der physiologischen Insertion Zellen, eine fibrokartilaginäre ECM mit Kollagen der Typen I, II und X, Wachstumsfaktoren sowie eine 3-dimensionale Matrix als Speichermedium, die eine Zellmigration und -proliferation erlaubt und induziert. Neue Ansätze zielen darauf ab, mit Wachstumsfaktoren und Zellen beladene Matrices lokal zu applizieren [1, 61]. Experimentelle Studi-

en zeigen den Stellenwert einzelner applizierter Wachstumsfaktoren. Es ist aber in Anbetracht des komplexen und bis jetzt noch immer nicht vollständig verstandenen Zusammenspiels aller Faktoren eher unwahrscheinlich, dass ein einzelner applizierter Wachstumsfaktor zum gewünschten Erfolg führt.

Um mit den uns aktuell zur Verfügung stehenden wachstumsfaktororientierten Mitteln die bestmöglichen Voraussetzungen für eine Restoration der RM zu schaffen, sind folgende Eigenschaften notwendig:

- a) kontinuierliches „release“ an Wachstumsfaktoren über einen Zeitraum von etwa 4 Wochen,
- b) anabole stimulierende Wachstumsfaktoren,
- c) Thrombo- und Leukozyten sowie
- d) eine stabile provisorische Matrix.

Aktuell wird in der Literatur häufig die Substitution der RM-Refixierung mit Plättchenkonzentraten und insbesondere „platelet-rich plasma“ (PRP) diskutiert [62, 63, 64]. Es gibt verschiedene Arten von PRPs, die sich sowohl in der Herstellung als auch in der Konzentration der Leukozyten (*L-PRP* mit Leukozyten; *P-PRP* ohne Leukozyten) und der Stabilität der Fibrinmatrix unterscheiden [65]. PRP ist ein thrombozytenreiches Konzentrat, welches lokal verschiedene Wachstumsfaktoren zur Verfügung stellt. Randelli et al. [66] konnten in einer doppelblinden randomisierten Studie zeigen, dass der Schmerz in der L-PRP-Gruppe nach 2 Jahren im Vergleich zu den Kontrollen geringer und die Außenrotationskraft bei kleinen Rupturen besser war. Des Weiteren konnten im Follow-up nach 3 Monaten ein besserer Constant Murley Score sowie höhere SST- und SSV-Scores erzielt werden. Demgegenüber zeigten Weber et al. [67] in einer prospektiven randomisierten Serie arthroskopischer RM-Rekonstruktionen mit leukozytenfreiem PRF (*P-PRF* = *PPRFM*) sowohl klinisch (Constant Murley Score, SST- und SSV-Scores) als auch radiologisch keine Unterschiede in beiden Gruppen nach kurzem Follow-up.

Das Problem bei allen PRPs ist, dass die Wachstumsfaktoren alle in einer sehr hohen Dosis über einen sehr kurzen Zeit-

Abb. 3 ▲ Nach der Präparation in der Box (a) werden die L-PRFs gefaltet, gestapelt und mittels absorbierbarem 4-0 PDS fixiert (b)

Abb. 4 ▲ Während der arthroskopischen Rekonstruktion (a und b) werden die L-PRFs (*) zwischen die Sehne der Rotatorenmanschette (Stern) und den Knochen (doppelter Stern) gebracht und dann wird die Rotatorenmanschette am lateralen Humerus fixiert

raum appliziert werden. Ein möglicher negativer „feedback loop“, eine Downregulation der Rezeptoren der Zielzellen sowie gegenteilige Effekte sind bei zu hoher Konzentration möglich. Es wurde bereits diesbezüglich berichtet (Werner A et al., AGA Kongress Wien, 2010, unpublizierte Daten, [68]). Weiterhin fehlt vielen P-PRPs und P-PRFs die aus unserer Sicht für die Heilung der RM wichtigen Leukozyten, welche Wachstumsfaktoren und insbesondere VEGF über einen längeren Zeitraum produzieren und sezernieren können. Ebenfalls fehlt den PRPs eine stabile 3-dimensionale Matrix, da die sekundäre Polymerisation nur zu einer bi- und nicht zu einer equilateralen Struktur führt. Die Möglichkeit, als provisorische Matrix zwischen Knochen und Sehne zu wirken, ist somit bei den PRPs kürzer, da diese Matrices schneller zerfallen [65].

Leukozytenreiches „platelet-rich fibrin“

Demgegenüber handelt es sich bei dem leukozytenreichen „platelet-rich fibrin“

(L-PRF, [69]) um ein *thrombo- und leukozytenreiches stabiles* Fibringeflecht, in welchem die Zellen nicht beschädigt werden. Der Vorteil von PRF liegt darin, dass es ohne Zusätze nahezu kostenfrei aus patienteneigenem Blut hergestellt werden kann und somit keine Fremdkörperreaktion erwartet wird. Mit einer Zubereitungszeit von 15–20 min und einer sehr einfachen Herstellung kann es problemlos parallel während einer Operation fabriziert werden. Durch die langsame Zentrifugation entsteht eine für die Zellmigration und -proliferation optimale stabile Matrix mittels primärer equilateral Polymerisation [69]. In einer noch unveröffentlichten Arbeit konnten wir zeigen, dass L-PRF in der Lage ist, über mehrere Wochen über einen „slow release“ Wachstumsfaktoren zu sezernieren [62, 63]. L-PRF stellt somit alle 4 für eine physiologische Restoration geforderten Eigenschaften bereit.

Arthroskopische Rekonstruktion mittels L-PRF

Die Technik wurde in Nizza (Department of Orthopaedic Surgery and Sports Traumatology, Hôpital de L'Archet, Universität Nizza, Frankreich) entwickelt und beinhaltet eine Applikation von L-PRF zwischen Sehne und Knochen. Für diese RM-Rekonstruktionen mittels L-PRF wird die arthroskopische „Double-row“-Technik gewählt. Dies insbesondere, um eine mediale intrartikuläre Dislokation der L-PRFs zu verhindern und somit eine kontinuierliche Sezernierung von Wachstumsfaktoren am gewünschten Ort sicherzustellen. Während der Präparation der Sehne wird das L-PRF im Operationssaal direkt hergestellt. Nach dessen Herstellung wird es gefaltet, gestapelt und schließlich mit einem resorbierbaren Faden fixiert (■ Abb. 3a, b). Nach Setzen des medialen Ankers wird ein Führungsfaden medial davon eingebracht und das L-PRF damit lateral des medialen Ankers in Position gebracht. Es stellt somit ein Reservoir von Wachstumsfaktoren und einer Matrix

zwischen dem Sehnenende und der Knocheninsertion (Abb. 4a und b). Im Anschluss wird die Sehne, wie üblich, mit einem lateralen Anker im Sinne der „Mattress-tension band“-Technik [70] fixiert und das Sandwich geschlossen. Der bei der Präparation entstandene Überstand wird mit einer Spritze direkt ins L-PRF injiziert.

In einer ersten Untersuchung an 30 arthroskopischen „Double-row“-RM-Refixierungen (15 in der PRF-Gruppe, 15 in der Kontrollgruppe) konnten wir zeigen, dass die Vaskularisation im Bereich der Reinsertion am Ort des PRF nach 6 Wochen signifikant vermehrt ist [71]. Einen selbigen Effekt lässt sich nach 3 Monaten nicht mehr finden. Bezüglich der Heilungsrate fanden wir in den bis dato vorläufigen Daten einen Trend zu einer verbesserten Heilung in der L-PRF-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen, ohne dass diese Differenz jedoch signifikant gewesen wäre.

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend bieten Wachstumsfaktoren, PRP- und PRF-Technologien neue Möglichkeiten zur lokalen autologen biologischen Augmentation des Heilungsmilieus nach RM-Rekonstruktion. Ein Verstehen der Physiologie der natürlichen Insertion, der Prinzipien der Knochen-Sehnen-Heilung und deren Physiologie sowie das Wissen um die Unterschiede der verschiedenen kommerziell erhältlichen Systeme und deren Funktionsweise sind wichtig, um im Einzelfall entscheiden zu können, welche Therapie geeignet ist. Auch chronisch degenerierte Tenozyten von irreparablen RM-Zellen sind mittels Wachstumsfaktoren stimulierbar und können die Bausteine der natürlichen Insertion synthetisieren. Die vorläufigen Resultate arthroskopischer RM-Rekonstruktionen mit lokal applizierten autologen Wachstumsfaktoren sind interessant und zum Teil vielversprechend, ohne dass jedoch bis heute signifikante Verbesserung der Heilungsrate erzielt worden wäre. Die Frage, ob Studien mit größeren Patientenzahlen und mehr „power“ einen signifikanten Unterschied gezeigt hätten, bleibt offen. Dies gilt es zu beantworten.

Korrespondenzadresse

M.A. Zumstein

Dept. Orthopaedic Surgery Traumatology,
Orthopedic Sports Medicine,
University of Bern, Inselspital
Bern
Schweiz
m.zumstein10@gmail.com

Danksagung. Die Studie wurde freundlicherweise unterstützt von der europäischen Gesellschaft für Schulter- und Ellbogenchirurgie (SECEC/ESSSE) und der schweizerischen Gesellschaft für Orthopädie (SGO).

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Sher JS, Uribe JW, Posada A et al (1995) Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am* 77(1):10–15
2. Milgrom C, Schaffler M, Gilbert S, Holsbeeck M van (1995) Rotator-cuff changes in asymptomatic adults. The effect of age, hand dominance and gender. *J Bone Joint Surg Br* 77(2):296–298
3. Cofield RH (1985) Rotator cuff disease of the shoulder. *J Bone Joint Surg Am* 67(6):974–979
4. Patte D, Debeyre J (1988) Comparative trial of 2 series of ruptures of surgically and non-surgically treated rotator cuffs. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 74(4):327–328
5. Gerber C, Schneeberger AG, Perren SM, Nyffeler RW (1999) Experimental rotator cuff repair. A preliminary study. *J Bone Joint Surg Am* 81(9):1281–1290
6. Galatz L, Rothermich S, Van der Ploeg K et al (2007) Thomopoulos S. Development of the supraspinatus tendon-to-bone insertion: Localized expression of extracellular matrix and growth factor genes. *J Orthop Res* 25(12):1621–1628
7. Lohr JF, Uthoff HK (1990) The microvascular pattern of the supraspinatus tendon. *Clin Orthop Relat Res* (254):35–38
8. Rothman RH, Parke WW (1965) The vascular anatomy of the rotator cuff. *Clin Orthop Relat Res* 41:176–186
9. Neer CS 2nd (1983) Impingement lesions. *Clin Orthop Relat Res* (173):70–77
10. Yadav H, Nho S, Romeo A, MacGillivray JD (2009) Rotator cuff tears: pathology and repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 17(4):409–421
11. Hashimoto T, Nobuhara K, Hamada T (2003) Pathologic evidence of degeneration as a primary cause of rotator cuff tear. *Clin Orthop* (415):111–120
12. Gumina S, Di Giorgio G, Bertino A et al (2006) Inflammatory infiltrate of the edges of a torn rotator cuff. *Int Orthop* 30(5):371–374
13. Matthews TJ, Hand GC, Rees JL et al (2006) Pathology of the torn rotator cuff tendon. Reduction in potential for repair as tear size increases. *J Bone Joint Surg Br* 88(4):489–495
14. Matthews TJ, Smith SR, Peach CA et al (2007) In vivo measurement of tissue metabolism in tendons of the rotator cuff: Implications for Surgical Management. *J Bone Joint Surg Br* 89(5):633–638
15. Yuan J, Murrell GAC, Wei A-Q, Wang M-X (2002) Apoptosis in rotator cuff tendinopathy. *J Orthop Res* 20(6):1372–1379

16. Gerber C, Meyer DC, Schneeberger AG et al (2004) 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* 86-A(9):1973–1982
17. Jozsa L, Kannus P, Thoring J et al (1990) The effect of tenotomy and immobilisation on intramuscular connective tissue. A morphometric and microscopic study in rat calf muscles. *J Bone Joint Surg Br* 72(2):293–297
18. Fuchs B, Weishaupt D, Zanetti M et al (1999) Fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff: assessment by computed tomography versus magnetic resonance imaging. *J Shoulder Elbow Surg* 8(6):599–605
19. Goutallier D, Postel JM, Bernageau J et al (1994) Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clin Orthop* (304):78–83
20. Gerber C, Fuchs B, Hodler J (2000) The results of repair of massive tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am* 82(4):505–515
21. Jost B, Zumstein M, Pfirrmann CWA, Gerber C (2006) Long-term outcome after structural failure of rotator cuff repairs. *J Bone Joint Surg Am* 88(3):472–479
22. Zumstein MA, Jost B, Hempel J et al (2005) SECEC/ESSSE. Long term results of open repair of massive tears of the rotator cuff. Paper presented at: 19th Congress of the European Society for Surgery of the Shoulder and Elbow
23. Bjorkenheim JM (1989) Structure and function of the rabbit's supraspinatus muscle after resection of its tendon. *Acta Orthop Scand* 60(4):461–463
24. Gerber C, Zumstein MA, Frey E et al (2007) Neer Award 2007: Reversion of structural muscle changes caused by chronic rotator cuff tendon tearing using continuous musculotendinous traction: An experimental study in the sheep. Paper presented at: 23rd Open Meeting American Society of Shoulder and Elbow Surgeons, San Diego, CA/USA
25. Zumstein M, Meyer D, Frey E et al (2007) Muscle atrophy and quality of results (Muskeltrophie und Ergebnisqualität). In: Brunner U (Hrsg.) Spezialgebiete aus der Schulter- und Ellenbogenchirurgie 2: Steinkopff, Darmstadt, S. 113
26. Gerber C, Meyer DC, Frey E et al (2009) Neer Award 2007: Reversion of structural muscle changes caused by chronic rotator cuff tears using continuous musculotendinous traction. An experimental study in sheep. *J Shoulder Elbow Surg* 18(2):163–171
27. Fuchs B, Zumstein MA, Regenfelder F et al (2008) Upregulation of α -skeletal muscle actin and myosin heavy polypeptide gene products in degenerating rotator cuff muscles. *J Orthop Res* 26(7):1007–1011
28. Schmutz S, Fuchs T, Regenfelder F et al (2009) Expression of atrophy mRNA relates to tendon tear size in supraspinatus muscle. *Clin Orthop Relat Res* 467(2):457–464
29. Gerber C, Schneeberger AG, Beck M, Schlegel U (1994) Mechanical strength of repairs of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 76(3):371–380
30. Raspanti M, Strocchi R, De Pasquale V et al (1996) Structure and ultrastructure of the bone/ligament junction. *Ital J Anat Embryol* 101(2):97–105
31. Uthoff HK, Seki M, Backman DS et al (2002) Tensile strength of the supraspinatus after reimplantation into a bony trough: an experimental study in rabbits. *J Shoulder Elbow Surg* 11(5):504–509
32. Oh LS, Wolf BR, Hall MP et al (2007) Indications for rotator cuff repair: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 455:52–63

33. Nourissat G, Randolph M, Gill TJ (2007) Use of cell therapy in bone tendon healing in rotator cuff surgery. Paper presented at: 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. San Diego, CA/USA
34. Wurgler-Hauri CC, Dourte LM, Baradet TC et al (2007) Temporal expression of 8 growth factors in tendon-to-bone healing in a rat supraspinatus model. *J Shoulder Elbow Surg* 16(5 Suppl 1):198
35. Hirose K, Kondo S, Choi HR et al (2004) Spontaneous healing process of a supraspinatus tendon tear in rabbits. *Arch Orthop Trauma Surg* 124(6):374–377
36. Hsu C, Chang J (2004) Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *J Hand Surg [Am]* 29(4):551–563
37. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM et al (2010) Rapid isolation of human stem cells (connective tissue progenitor cells) from the proximal humerus during arthroscopic rotator cuff surgery. *Am J Sports Med* 38:1438–1447
38. Uthoff HK, Sano H, Trudel G, Ishii H (2000) Early reactions after reimplantation of the tendon of supraspinatus into bone. A study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 82(7):1072–1076
39. Soslowsky LJ, Thomopoulos S, Esmail A et al (2002) Rotator cuff tendinosis in an animal model: role of extrinsic and overuse factors. *Ann Biomed Eng* 30(8):1057–1063
40. Laurens N, Koolwijk P, Maat MP de (2006) Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost* 4(5):932–939
41. Gulotta LV, Kovacevic D, Ehteshami JR et al (2009) Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rotator cuff repair model. *Am J Sports Med* 37(11):2126–2133
42. Carpenter JE, Thomopoulos S, Flanagan CL et al (1998) Rotator cuff defect healing: a biomechanical and histologic analysis in an animal model. *J Shoulder Elbow Surg* 7(6):599–605
43. Molloy T, Wang Y, Murrell G (2003) The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med* 33(5):381–394
44. Thomopoulos S, Williams GR, Gimbel JA et al (2003) Variation of biomechanical, structural, and compositional properties along the tendon to bone insertion site. *J Orthop Res* 21(3):413–419
45. Butler DL, Juncosa-Melvin N, Boivin GP et al (2008) Functional tissue engineering for tendon repair: A multidisciplinary strategy using mesenchymal stem cells, bioscaffolds, and mechanical stimulation. *J Orthop Res* 26(1):1–9
46. Liu SH, Panossian V, al-Shaikh R et al (1997) Morphology and matrix composition during early tendon to bone healing. *Clin Orthop* (339):253–260
47. Boyer MI, Gelberman RH, Burns ME et al (2001) Intrasynovial flexor tendon repair. An experimental study comparing low and high levels of in vivo force during rehabilitation in canines. *J Bone Joint Surg Am* 83-A(6):891–899
48. Thomopoulos S, Williams GR, Soslowsky LJ (2003) Tendon to bone healing: differences in biomechanical, structural, and compositional properties due to a range of activity levels. *J Biomech Eng* 125(1):106–113
49. De Deyne PG, Dauria RE, Bruder SP (2007) The introduction of an extracellular matrix-based scaffold to the marketplace. *J Shoulder Elbow Surg* 16(5 Suppl 1):164
50. Derwin KA, Baker AR, Spragg RK et al (2006) Commercial extracellular matrix scaffolds for rotator cuff tendon repair. Biomechanical, biochemical, and cellular properties. *J Bone Joint Surg Am* 88(12):2665–2672
51. Holmbeck K, Bianco P, Chrysovergis K et al (2003) MT1-MMP-dependent, apoptotic remodeling of unmineralized cartilage: a critical process in skeletal growth. *J Cell Biol* 163(3):661–671
52. Sekiya I, Larson BL, Smith JR et al (2002) Expansion of human adult stem cells from bone marrow stroma: conditions that maximize the yields of early progenitors and evaluate their quality. *Stem Cells* 20(6):530–541
53. Annabi B, Laflamme C, Sina A et al (2009) A MT1-MMP/NF-kappaB signalling axis as a checkpoint controller of COX-2 expression in CD133+ U87 glioblastoma cells. *J Neuroinflammation* 6:8
54. Dines DM, Grande D, Dines J et al (2010) Enhancement of rotator cuff tendon repair by blockade of matrix metalloproteinase. Paper presented at: 11th International Congress of Shoulder and Elbow Surgery, Edinburgh, Scotland
55. Bedi A, Fox AJ, Kovacevic D et al (2010) Doxycycline-mediated inhibition of matrix metalloproteinases improves healing after rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 38(2):308–317
56. Bedi A, Kovacevic D, Hettrich C et al (2010) The effect of matrix metalloproteinase inhibition on tendon-to-bone healing in a rotator cuff repair model. *J Shoulder Elbow Surg* 19(3):384–391
57. Kobayashi M, Itoi E, Minagawa H et al (2006) Expression of growth factors in the early phase of supraspinatus tendon healing in rabbits. *J Shoulder Elbow Surg* 15(3):371
58. Gerber C (2007) The scientific basis of rotator cuff repair. Paper presented at: Annual meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, San Diego, CA/USA
59. Yamaguchi K (2007) AAOS. Whose rotator cuff tear should we fix and why should we fix it? Paper presented at: Annual meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons; San Diego, CA/USA
60. Boileau P (2007) Arthroscopic rotator cuff repair: Proof of concept – single row repair. Paper presented at: Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, San Diego, CA/USA
61. Bensaid W, Triffitt JT, Blanchat C et al (2003) A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. *Biomaterials* 24(14):2497–2502
62. Zumstein M, Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM (2011) The Future of platelet concentrates in sports medicine: platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and the impact of scaffolds and cells on the long-term delivery of growth factors. *Oper Techn Sports Med* (2):1–8
63. Zumstein MA, Berger S, Schober M et al (2011) Leukocyte and platelet rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: preliminary results, review and future directions. *Curr Pharm Biotechnol*; accepted for publication
64. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA et al (2010) The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy* 26(2):269–278
65. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A et al (2010) Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol* 81(4):546–555
66. Randelli PS (2010) Autologous platelet rich plasma (PRP) in arthroscopic rotator cuff repair a RCT with minimum 2 years follow-up. *J Shoulder Elbow Surg*; in print
67. Weber SC (2010) Platelet-rich fibrin matrix in the management of arthroscopic repair of the rotator cuff: A prospective, randomized study. Paper presented at: American Academy of Orthopedic Surgeons, New Orleans, LA/USA
68. Werner A (2011) Biologische Verbesserung der Sehnenheilung in minimal-invasiver Technik. *Ober Extremität* 6:6–10
69. Dohan DM, Choukroun J, Diss A et al (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101(3):e37–44
70. Boileau P, Brassart N, Youssanne Y, Scobercea R (2009) The mattress-tension-band technique: A knotless double-row arthroscopic rotator cuff repair. *Techniques in Shoulder & Elbow Surgery* 10(1):22–25
71. Zumstein MA, Rumian A, Lesbats V et al (2010) A new technique of biologic augmentation in repair of chronic rotator cuff tears with autologous platelet rich fibrin (PRF): Vascularization response and tendon in a prospective randomized trial. Paper presented at: American Academy of Orthopedic Surgeons, New Orleans, LA/USA