

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Autologes Conditioniertes Plasma
in der Therapie des Impingementsyndroms der Schulter

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Agnieszka Anna Halm-Pozniak
aus Zielona Gora, Polen
Magdeburg 2021

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Halm-Pozniak, Agnieszka:

Autologes Conditioniertes Plasma in der Therapie des Impingementsyndroms der Schulter-
2021. -37 Bl., 19 Abb., 9 Tab., 6 Anl.

Kurzreferat: In dieser prospektiven Studie mit 58 Patienten konnte nachgewiesen werden, dass die Therapie mittels einer Injektion mit dem Autologes Conditioniertes Plasma (ACP) bei Patienten mit einem Impingementsyndrom (IS) der Schulter zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven Beschwerdesymptomatik und der Funktion führt. Zur klinischen Evaluation wurden vor und nach der Intervention in den Zeiträumen von 6-8 Wochen sowie 3 und 6 Monaten folgende Parameter erhoben: aktiver Bewegungsumfang, Constant-Score (CS), Disability of Arm, Hand and Shoulder-Score (DASH) und Simple-Shoulder-Test (SST). Die Ergebnisse wurden denen der Kontrollgruppe, welche mit einer Injektion von Lokalanästhetikum / Kortison (LA / K) behandelt wurde, gegenübergestellt. Dabei konnten 79,1 % der Patienten der ACP-Gruppe und 72,4 % der Kontrollgruppe über den gesamten Nachuntersuchungszeitraum verfolgt werden. Gegenüber der Kontrollgruppe zeigte die ACP-Gruppe vergleichbare therapeutische Effekte, wobei in Bezug auf den Parameter Kraft des CS signifikant bessere Werte in der ACP-Gruppe ermittelt werden konnten.

Das in dieser Studie verwendete ACP-Depotpräparat hat gegenüber der konventionellen ACP-Injektionstherapie den Vorteil, dass nur eine einmalige Applikation in den Subacromialraum erforderlich ist. Allerdings stehen diesem Vorteil eine vermehrte Häufigkeit an temporären lokalen Schmerzreaktionen nach der Injektion gegenüber. In dieser Studie ließ sich keine Korrelation zwischen Wachstumsfaktorkonzentrationen und Alter oder Geschlecht nachweisen. Ein für den klinischen Alltag wichtiges Ergebnis dieser Studie ist jedoch, dass die Morphologie des Acromions entsprechend der Klassifikation nach Bigliani ein Einflussfaktor auf die therapeutische Wirksamkeit der subacromialen Injektion mittels ACP oder LA / K ist. Demzufolge besteht der Hinweis, dass die hier dargestellten Injektionsbehandlungen in der konservativen Therapie des IS der Schulter nur bedingt wirksam sind, wenn der Acromiontyp III vorhanden ist.

Inhalt

DOKUMENTATIONSBLATT	II
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1. EINFÜHRUNG.....	1
1.1. Das Impingementsyndrom der Schulter – Aspekte zur Ätiologie, Inzidenz, Pathogenese und Diagnostik sowie aktuelle Therapiestandards	1
1.2. Biologika und regenerative Therapieverfahren in der Orthopädie.....	3
1.2.1. Mesenchymale Stammzellen	3
1.2.2. Matrix-Metalloproteinase Inhibitoren	3
1.2.3. Plättchenreiches Plasma	4
1.2.4. Wachstumsfaktoren	4
1.3. Die Anwendung von ACP bei Tendopathien.....	5
1.4. Problemstellung	6
1.5. Ziel der Arbeit.....	6
2. MATERIAL UND METHODIK.....	8
2.1. Gesetzliche Regularien.....	8
2.2. Patienten	8
2.3. Radiologische Verfahren.....	11
2.3.1. Röntgen	11
2.3.2. Magnetresonanztomografie	12
2.3.3. Sonografie	13
2.4. Klinische Evaluation.....	13
2.5. Interventionen.....	13
2.5.1. ACP-Gewinnung.....	13
2.5.2. Kortison und Lokalanästhetika	15
2.5.3. Injektionstechnik.....	16
2.6. Physiotherapeutische Nachbehandlung.....	17
2.7. Analyse der Wachstumsfaktoren	17
2.8. Studiendesign und Zeitplan	18
2.9. Statistisches Verfahren und Auswertung.....	20
3. ERGEBNISSE	21

3.1.	Klinische Untersuchungsergebnisse	21
3.2.	Quantitative Analyse von Wachstumsfaktoren im ACP.....	28
3.3.	Radiologische Ergebnisse	29
3.4.	Komplikationen	30
4.	DISKUSSION	31
5.	ZUSAMMENFASSUNG	37
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	38
	DANKSAGUNGEN.....	43
	DARSTELLUNG DES BILDUNGSWEGES	44
	EHRENERKLÄRUNG.....	47
	ANHANG.....	48

Abkürzungsverzeichnis

ACG	<i>Acromioclaviculargelenk</i>
ACP	<i>autologes conditioniertes Plasma</i>
CS	<i>Constant-Score</i>
DASH	<i>Disability of Arm, Shoulder and Hand</i>
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent Assay</i>
HGF	<i>hepatocyte growth factor</i>
IS	<i>Impingementsyndrom</i>
LA	<i>Lokalanästhetikum</i>
LJ	<i>Lebensjahr</i>
MMP	<i>Matrix-Metalloproteinase Inhibitoren</i>
MSC	<i>Mesenchymale multipotente Stammzellen</i>
NSAR	<i>nichtsteroidale Antirheumatika</i>
PDGF	<i>platelet derived growth factor</i>
PRP	<i>plättchenreiches Plasma</i>
RM	<i>Rotatorenmanschette</i>
SLAP	<i>superiores labrum von anterior nach posterior</i>
SST	<i>Simple Shoulder Test</i>
TGF- β 1	<i>transforming growth factor beta 1</i>
WF	<i>Wachstumsfaktoren</i>

Schlüsselwörter

Subacromiales Impingementsyndrom, Schulter, konservative Therapie, Sehnenregeneration, Wachstumsfaktoren, Plättchenreiches Plasma, Autologes Conditioniertes Plasma

1. Einführung

1.1. Das Impingementsyndrom der Schulter – Aspekte zur Ätiologie, Inzidenz, Pathogenese und Diagnostik sowie aktuelle Therapiestandards

Das Impingementsyndrom (IS) gehört mit bis zu 65 % zu den häufigsten Ursachen von Schmerzen und den daraus resultierenden funktionellen Einschränkungen des Schultergelenkes [1]. Die Literatur berichtet von 10-16 % davon Betroffenen in der Bevölkerung [2]. Neben einer altersbedingten Inzidenz, überwiegend ab dem 40. Lebensjahr mit einem Altersgipfel von 50-60 Jahren [3], sind auch sportlich aktive oder beruflich exponierte Personen betroffen, v.a. mit Überkopfarbeit [4] und häufig Raucher [5]. Das Phänomen lässt sich durch die Reizung der Strukturen in dem subacromialen Raum erklären [6]. Laut experimentellen Untersuchungen verfügt das physiologische Sehngewebe über eine Elongationskapazität von 4 %. Darüber hinaus kommt es zu strukturellen Schäden und Narben, insbesondere wenn die Überlastungen sich wiederholen [7]. Häufig ist bei dem IS der dominante Arm betroffen. Nächtliche Schmerzen mit nachfolgendem Schlafmangel beeinträchtigen die Alltagsaktivitäten und führen in der Konsequenz zu einer verschlechterten Lebensqualität [1]. Das IS wurde als Erkrankung 1972 von Charles Neer erstmalig beschrieben [8] [9]. Die Ursachen für das IS entstehen grundsätzlich durch entzündliche bzw. degenerative Prozesse der anatomischen Strukturen des Subacromialraumes. Am Beginn dieses in der Regel chronisch verlaufenden Geschehens treten Mikroverletzungen und Überlastungen des Sehngewebes auf, wobei auch akute traumatische Ereignisse zu strukturellen Schäden führen können. Das „Impingement“ beschränkt sich laut der klassischen Definition von Neer auf eine mechanische Irritation der Rotatorenmanschette (RM) durch eine subacromiale knöcherne Einengung [1]. In der Folge dieser knöchernen Kompression durch arthrotische Veränderungen des Acromioclavicular Gelenkes (ACG) und Osteophyten des Acromions vernarben die Sehnen und die reparative Kollagensynthese sinkt. So reduzieren sich auch die Elastizität und das Regenerationspotenzial. Die Formen des IS werden je nach deren Lokalisation und Funktion der Strukturen in 3 Gruppen eingeteilt: interne („intrinsic impingement“, Pathologien von Sehnen, traumatisch oder degenerativ), externe („extrinsic impingement“, Fehlstellung, Kapselproblematik oder acromiale Anomalitäten wie z. B. Typ III des Acromions nach Bigliani [10]) und eine Kombination von beiden [2]. Von der RM am meisten gefährdet ist die Supraspinatussehne.

Dies liegt an ihrem Ansatz am Tuberculum majus, wo sie eine anatomisch avaskuläre Zone hat. Diese kritische Stelle hat ein sehr geringes Regenerationspotenzial [1]. Ohne Behandlung kann es in dem pathologischen Zustand zu einem chronischen Schmerzsyndrom kommen, zu weiteren Verletzungen der RM mit eingeschränkter Beweglichkeit und langfristig auch zur Arbeitsunfähigkeit, bzw. deutlichen Einschränkungen im Alltag und bei der Selbstversorgung. Neer [11] beschrieb in seiner Arbeit eine Klassifikation des IS (Tabelle 1). Stadium 1 ist eine akute, aber reversible Entzündung mit Schwellung und Einblutung und betrifft meist junge Menschen. Im Stadium 2 (25.-40. Lebensjahr) prolongiert sich die erste Phase. In der Konsequenz entwickeln die Sehnen eine Tendinitis und sie fibrosieren. Das letzte Stadium betrifft Patienten über dem 40. Lebensjahr, meist mit partieller oder totaler Ruptur sowie Knochenveränderungen, wie z.B. ein Acromionsporn, und führt zu einer zunehmenden Beweglichkeitseinschränkung.

Tabelle 1: Klassifikation des IS nach Neer [11]

Stadium 1: Ödem und Einblutungen, Alter <25, reversibel
Stadium 2: Fibrose der Sehnen und Tendinitis, Alter 25–40, Schmerzen bei Belastung
Stadium 3: Knochensporn und Ruptur der Sehne, Alter >40, zunehmende Einschränkungen

Die Diagnose wird vor allem nach den klinischen Symptomen gestellt. Zusätzlich ist die sonografische Untersuchung hilfreich und in jeder orthopädischen Praxis leicht durchführbar. Mittels einer Röntgenaufnahme lassen sich differentialdiagnostisch Erkrankungen wie z.B. eine Tendinitis calcarea oder eine Omarthrose ausschließen. Als weiterführendes radiologisches Untersuchungsverfahren wird grundsätzlich jedoch die MRT Untersuchung empfohlen [12]. Die früheren Konzepte zur Therapie des IS mittels einer Operation im Sinne von sub-acromialer Dekompression und Bursektomie [8] [11] werden nach Empfehlung der aktuellen Literatur erst nach der Ausschöpfung bzw. dem Misserfolg der konservativen Maßnahmen empfohlen. Dahingehend zeigt die aktuelle Datenlage, dass sich 60% der Betroffenen mit IS erfolgreich durch nichtoperative Therapien behandeln lassen können, sofern keine fortgeschrittenen strukturellen Schäden vorhanden sind [13]. Für die konservative Behandlung ist es zielführend, zum einen die Ursachen wie z.B. die unphysiologischen Reize zu reduzieren (Gebrauchshand beim Malern) und zum anderen das natürliche Regenerationspotenzial zu

nutzen [14] [15]. Dies geschieht mit physiotherapeutischen Anwendungen, physikalischen Therapiemaßnahmen und einer adaptierten Schmerztherapie, z.B. durch die Applikationen von Analgetika, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder verschiedenen lokalen Injektionstechniken mit Lokalanästhetika (LA) und /oder Kortison (K).

1.2. Biologika und regenerative Therapieverfahren in der Orthopädie

Eine weitere Behandlungsoption stellt die Therapie durch biologische bzw. regenerative Therapieverfahren, wie z.B. die Applikation von thrombozytenreichem Plasma (Synonym: plättchenreiches Plasma) dar. 30-50 % aller muskuloskelettalen Pathologien beziehen sich auf Krankheiten, Degeneration und Traumata der Sehnen [16]. Die daraus resultierenden Behinderungen mit ggf. erhöhter Mortalität beeinträchtigen deutlich die Lebensqualität der Patienten. Zielführend sind therapeutische Methoden, die die Regeneration der Sehnen ermöglichen. Erschwert wird dieser Prozess dadurch, dass das bradytrophe Sehngewebe eine geringe Durchblutung aufweist und dadurch der Zellmetabolismus verringert ist [17]. Die biologischen und regenerativen Therapien basieren daher auf der Wirkung von Substanzen, die körpereigene, reparative Mechanismen modulieren.

1.2.1. Mesenchymale Stammzellen

Mesenchymale multipotente Stammzellen (MSC) werden bereits bei der Therapie von Knochenheilungsstörungen, Sehndefekten und Knorpelschäden angewendet. Gewonnen wird das Material aus körpereigenem Fettgewebe oder Knochenmark, danach zentrifugiert und filtriert, sodass eine hohe Konzentration an MSC entsteht, welche mit oder ohne Trägersubstanz appliziert werden können [18].

1.2.2. Matrix-Metalloproteinase Inhibitoren

Die Matrix-Metalloproteinasen (MMP) sind Enzyme, die sich in der extrazellulären Matrix befinden und für den Gewebeumbau sorgen. Erhöhte Mengen an MMP wurden bei Tendopathien detektiert, unter anderem an der degenerierten RM. Bei einer Dysbalance zwischen MMP und deren Inhibitoren kann es zu dem Fortschreiten degenerativer Vorgänge kommen. Durch gezielten Einsatz der Inhibitoren wird erhofft, diesen Prozess zu unterbrechen und stattdessen die Sehnenheilung zu unterstützen. Diese Methodik befindet sich noch in der präklinischen Phase [18].

1.2.3. Plättchenreiches Plasma

Der Einsatz von Thrombozytenkonzentraten wird bereits seit Jahren in der rekonstruktiven Medizin angewendet. Plättchenreiches Plasma (PRP) wird aus körpereigenem Vollblut mit Hilfe eines speziellen Trennverfahrens (Zentrifugation) gewonnen. Vorteile dieses Therapieverfahrens sind zum einen die verhältnismäßig einfache Herstellung durch die Entnahme von nativem venösem Blut und dessen anschließender Zentrifugation. Zum anderen gewinnt man dabei eine hohe Konzentration verschiedenster Wachstumsfaktoren (WF) [19] [20] [21] [22]. Je nach Aufbereitungsmethode, Anwendungsgebiet und erwünschtem Effekt können dabei auch unterschiedliche Spezifikationen hergestellt werden. So werden plättchenreiche (PR) Präparate, die leukozytenarm sind (LP-PRP) weiter zum autologen conditionierten Plasma (ACP) verarbeitet und bei der Therapie der Tendopathien oder Knorpeldegeneration eingesetzt. Daneben wird ein leukozyten- und plättchenreiches Plasma (LR-PRP) mit einer zusätzlichen antibakteriellen und verstärkten pro-inflammatorischen Wirkung z.B. bei lateralem Epicondylitis oder bei Wundheilungsstörungen benutzt [23]. PR Fibrin Präparate (PRF) werden oft in der Plastischen und Herz-Thorax Chirurgie verwendet [24] [25] [17].

1.2.4. Wachstumsfaktoren

Die WF spielen in der rekonstruktiven und regenerativen Chirurgie seit mehreren Jahren eine zunehmende Rolle [26] [27]. Sie unterstützen operative und konservative Verfahren bei Bänder-, Muskel- und Sehnenverletzungen sowie Therapien von Pseudarthrosen und Heilungsprozessen von Knochen und Knorpel [28] [29]. Sie werden nach der Zentrifugation mit den Thrombozyten isoliert und konzentriert.

Primär sorgen die WF für örtliche, entzündliche Reaktionen (Tabelle 2), welche andere Zellen, wie z.B. neutrophile Granulozyten und Makrophagen, anziehen. Nach Phagozytose des nekrotischen Gewebes werden weitere Moleküle aktiviert, wie Endotenon oder Epitenon, die für die Produktion von Zytokinen zuständig sind, was schließlich zur Kollagenbildung, Granulation und Neovaskularisation führt [30].

Tabelle 2: Phasen der inflammatorischen Reaktion [16] [26]

Phase	Entzündung (24h)	Proliferation und Reparatur (2-21 Tage)	Remodellierung (>21 Tage)
Prozess	Einwanderung von Makrophagen, Monozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Fibroblasten und Biomodulatoren, Beginn der Angiogenese	Zellproliferation, intensive Angiogenese, extrazelluläre Matrix und Kollagensynthese Typ III	Aufbau der extrazellulären Matrix, Kollagensynthese Typ I
Wachstumsfaktoren	IGF-1, TGF- β , VEGF	IGF-1, PDGF, BMP, TGF- β , VEGF, bFGF	IGF-1, TGF- β
Modulatoren	Zytokine, Interleukine, Matrix-Metalloproteinase	Interleukine	Matrix-Metalloproteinase

BMP: bone morphogenetic protein; FGF: fibroblast growth factor; IGF: insulin-like growth factor; PDGF: platelet derived growth factor; TGF: transforming growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor

1.3. Die Anwendung von ACP bei Tendopathien

Das Indikationsspektrum von ACP-Injektionen umfasst gegenwärtig verschiedene akute und chronische Pathologien des muskuloskelettalen Systems. Der proliferative Effekt des ACP aufgrund des Vorhandenseins der WF wurde initial durch Ross 1974 beschrieben und bezog sich primär auf den Heilungsprozess arterieller Gefäße [31]. Später wurde ACP in der Veterinärmedizin und Zahnmedizin eingesetzt und seit 1995 in der Humanchirurgie [23]. Weitere Studien beschrieben auch eine antibakterielle Wirkung des ACP [32]. Allein in der Orthopädie und Traumatologie wird diese Therapie neben Tendopathien für verschiedene weitere Erkrankungen wie z.B. Arthropathien, Wundheilungsstörungen, Nervenregeneration, Infektionen und Problemen der Frakturheilung eingesetzt [18].

Das ACP hat einen hohen Gehalt an verschiedenen WF und Zytokinen wie z.B. platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF- β 1 und β 2), fibroblast growth factor (FGF), epithelial growth factor (EGF) und insulin-like growth factor (IGF).

Daneben enthält es auch weitere Signalmoleküle und Fibrinogen, welche den Heilungsprozess positiv beeinflussen können [27] [33] (Tabelle 2). Die therapeutische lokale ACP-Applikation bei Patienten mit einem IS der Schulter verfolgt das Ziel einer Schmerzzreduktion und Funktionsverbesserung [34]. Andere Studien berichten über den Einsatz von ACP nach Sehnennaht bei RM-Läsionen, um die strukturelle Ausheilung zu unterstützen [35]. Somit stellt die Anwendung von ACP bei Schulterpathologien neben den etablierten konservativen Behandlungsmaßnahmen grundsätzlich eine weitere alternative Therapieoption dar.

1.4. Problemstellung

Die aktuelle Studienlage zum Einsatz und zur therapeutischen Wirksamkeit von ACP beim IS der Schulter ist inkonsistent. Dies betrifft u.a. Aspekte der klinischen Anwendung wie z.B. Anzahl der Injektionen, der Dosierung und dem Applikationsort. Auch der therapeutische Effekt wird derzeit kontrovers diskutiert [25] [36]. Unter diesem Aspekt sind somit weitere Studien gerechtfertigt, um die klinische Anwendung von ACP zu etablieren. Ein weiterer Gesichtspunkt stellt dabei auch die hohe Inzidenz des IS der Schulter und die damit verbundene große sozioökonomische Relevanz dar. Demzufolge ist bei verbesserter Datenlage zur klinischen Anwendung von PRP grundsätzlich davon auszugehen, dass eine Optimierung bzw. Erweiterung des konservativen Therapiespektrums des IS der Schulter als realistisch erscheint.

1.5. Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser prospektiven klinischen Studie ist es, die klinischen Effekte einer Therapie bei Patienten mit einem IS der Schulter zu ermitteln, welche neben physiotherapeutischen und physikalischen Anwendungen auch eine subacromiale ACP-Applikation erhalten. Die gewonnenen klinischen Ergebnisse sollen dann denen einer Vergleichsgruppe gegenübergestellt werden, die neben physiotherapeutischen und physikalischen Anwendungen eine lokale subacromiale Injektion in Form eines LA / K Präparates erhalten. Dabei sollen im Beobachtungszeitraum neben klinischen Parametern wie Schmerzintensität und Bewegungsausmaß auch der funktionelle Zustand im Alltag, bei Freizeitaktivitäten und bei der Berufsausübung evaluiert werden. Weiterhin sollen die klinischen Resultate dieser Studie mit den Ergebnissen aktueller, vergleichbarer Studien diskutiert werden. Derzeit liegen auch nur wenige Daten bezüglich der Konzentrationen von im ACP enthaltenen WF vor. Daher sollen in dieser Studie auch quantitative Analysen von WF im gewonnenen ACP durchgeführt werden, um anhand

dieser Daten ggf. Aussagen zu klinischen Effekten und Therapieempfehlungen geben zu können.

Die Hypothese dieser Studie ist, dass die Injektion von ACP durch Applikation von WF und Thrombozyten lokale autologe Heilungsprozesse induziert und somit als proliferatives Therapieverfahren neben begleitenden physiotherapeutischen und physikalischen Anwendungen bei der Therapie des IS der Schulter eingesetzt werden kann. Um diese Hypothese zu prüfen, werden in dieser Arbeit folgende Aspekte untersucht:

- Evaluation des therapeutischen Effektes der einmaligen subacromialen ACP- Applikation bei Patienten mit einem IS der Schulter in einem Nachuntersuchungszeitraum, der einem charakteristischen Behandlungszeitraum dieses Krankheitsbildes entspricht.
- Evaluation des therapeutischen Effektes einer einmaligen subacromialen LA / K- Applikation bei einer vergleichbaren Patientengruppe mit einem IS der Schulter in einem identischem Nachuntersuchungszeitraum.
- Gegenüberstellung der klinischen Ergebnisse beider Patientengruppen.
- Vergleich der Resultate mit der bisher publizierten Datenlage zur Anwendung von ACP bei Patienten mit einem IS der Schulter.
- Charakterisierung des ACP anhand einer quantitativen Analyse von darin enthaltenen WF.

2. Material und Methodik

2.1. Gesetzliche Regularien

Alle Patienten willigten nach Information über das Studienprotokoll schriftlich in die Teilnahme zur Studie ein. Die durchgeführten Untersuchungen besitzen ein positives Votum der örtlichen Ethik-Kommission (Nummer des Ethikvotums: 141/17, siehe Anhang). Diese Studie wurde im deutschen Register klinischer Studien (DKRS) aufgenommen (Nummer der Studie: DRKS00013326). Gemäß dem Arzneimittelgesetz (§ 13 Absatz 2b) wurde der therapeutische Einsatz von ACP als Form der Eigenbluttherapie im Sinne der Herstellung eines Arzneimittels beim Landesverwaltungsamt Sachsen-Anhalt angezeigt.

2.2. Patienten

Im Zeitraum von Februar 2018 bis Juli 2020 wurden 58 Patienten (27 Männer und 31 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 51,9 Jahren (26-79 Jahre) für die vorliegende prospektive Studie rekrutiert (Tabelle 3, Tabelle 5). Diese Rekrutierung erfolgte im Rahmen der ambulanten Schultersprechstunde der Orthopädischen Universitätsklinik Magdeburg, in der sich die Patienten aufgrund eines IS der Schulter vorstellten. In der Tabelle 3 und 4 werden die demographischen Daten der Patienten und die Begleiterkrankungen präsentiert.

Tabelle 3: Geschlechts- und Seitenverteilung in beiden Gruppen

Basiswerte	ACP-Gruppe (Anzahl n (%))	LA / K-Gruppe (Anzahl n (%))	p-Wert
<i>Geschlecht w/m</i>	16 (55,1) / 13(44,8)	15(51,7) / 14(48,2)	0,79
<i>Seite rechts/links</i>	16(55,1) / 13(44,8)	14(48,2) / 15(51,7)	0,64

Vergleich mittels nicht-gepaartem t-Test

Tabelle 4: Nebenerkrankungen der Patienten

Krankheit	ACP-Gruppe (%)	LA / K-Gruppe (%)
<i>Art. Hypertonie</i>	31%	21%
<i>Diabetes mell.</i>	4,5%	3,5%
<i>Asthma</i>	3,5%	6,9%

Von den initial rekrutierten 58 Patienten schieden im Rahmen der Studiendurchführung insgesamt 12 Patienten aus („Drop out“), sodass resultierend 44 Patienten in die Analyse einbezogen werden konnten (Abbildung 1). 13 Patienten mussten aufgrund der anhaltenden Beschwerden operiert werden, ein Patient ist nicht zur Nachkontrolle erschienen.

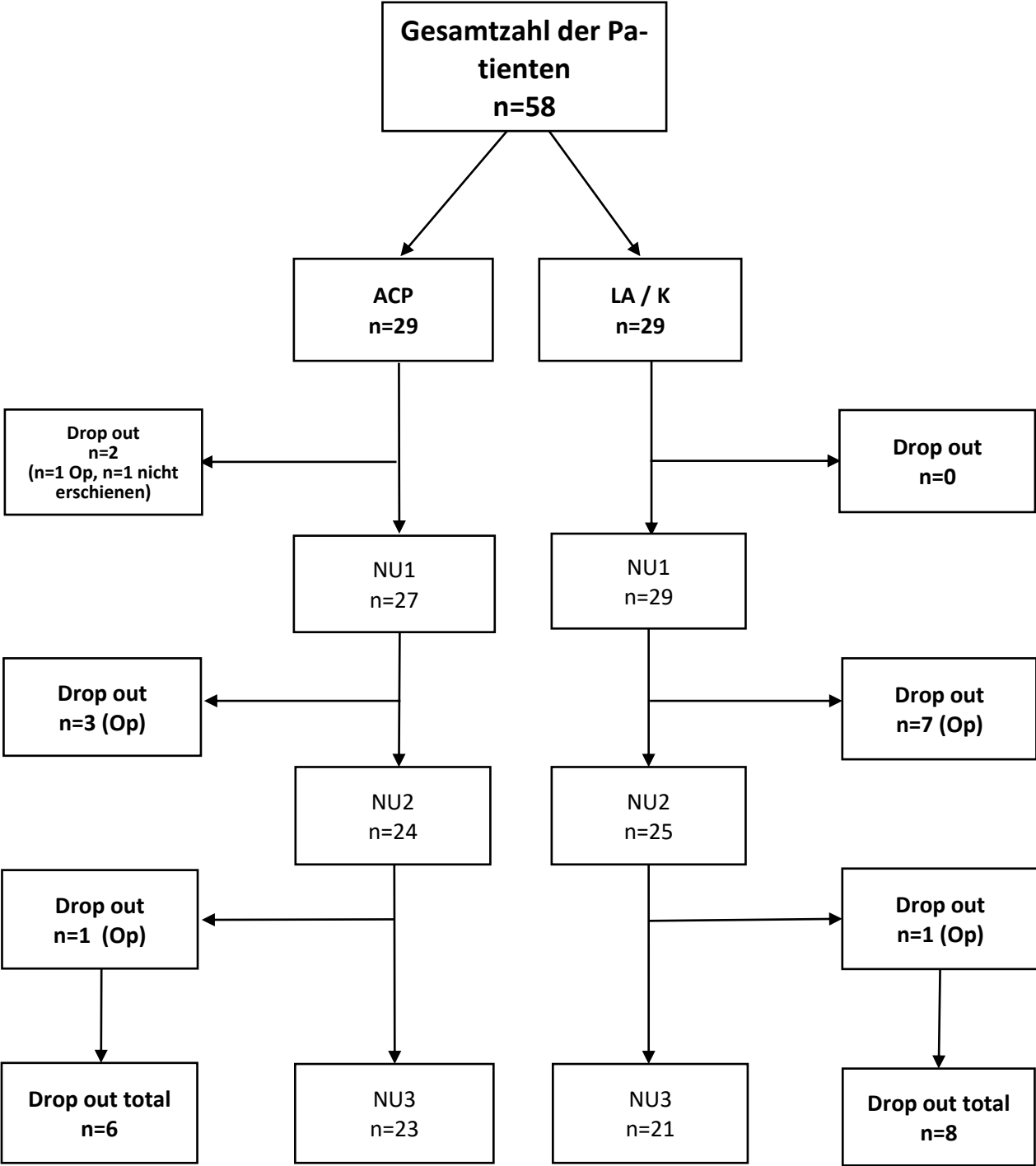


Abbildung 1: Flussdiagramm des Patienteneinschlusses in der Studienphase

Es galten folgende Einschlusskriterien zur Aufnahme in die Studie:

- Alter > 18 Jahre unabhängig vom Geschlecht
- freiwillige Teilnahme und schriftliche Einwilligungserklärung
- IS der Schulter mit einer Beschwerdedauer von ≤ 6 Monaten
- keine invasive Vorbehandlung
- Nachweis von mindestens einem der folgenden radiologischen Kriterien (Röntgen/ MRT)
 - Bursitis subacromialis/ subdeltoidea
 - RM Tendopathie bzw. RM Partialrupturen Typ A, B nach Ellman I-II ° [37]
 - Outlet-IS (Acromionsporn, Arthrose des ACG)

Ausschlusskriterien waren:

- transmurale RM-Ruptur
- Omarthrose
- systemisch-entzündliche Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Fibromyalgie)
- Voroperationen der betroffenen Schulter
- neurologische / muskuläre Erkrankungen
- chronische Schmerzpatienten
- längere konservative Vorbehandlung (> 6 Wochen) sowie vorangegangene lokale Injektionen
- Alter < 18 Jahre
- schwangere / stillende Frauen
- allgemeine Kontraindikationen für eine perkutane Intervention (internistische Erkrankungen, z.B. Koagulopathien)
- Patienten mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko (z.B. stark reduzierter Allgemeinzustand)

2.3. Radiologische Verfahren

2.3.1. Röntgen

Im Rahmen der ambulanten Vorstellung der Patienten in der Orthopädischen Universitätsklinik Magdeburg erfolgten Röntgenuntersuchungen der betroffenen Schulter in standardisierter Technik in 3 Ebenen: true ap, axial, outlet-view (Abbildung 2). Anhand der outlet-view Aufnahmen wurde der Acromiontyp nach Bigliani bestimmt [10].

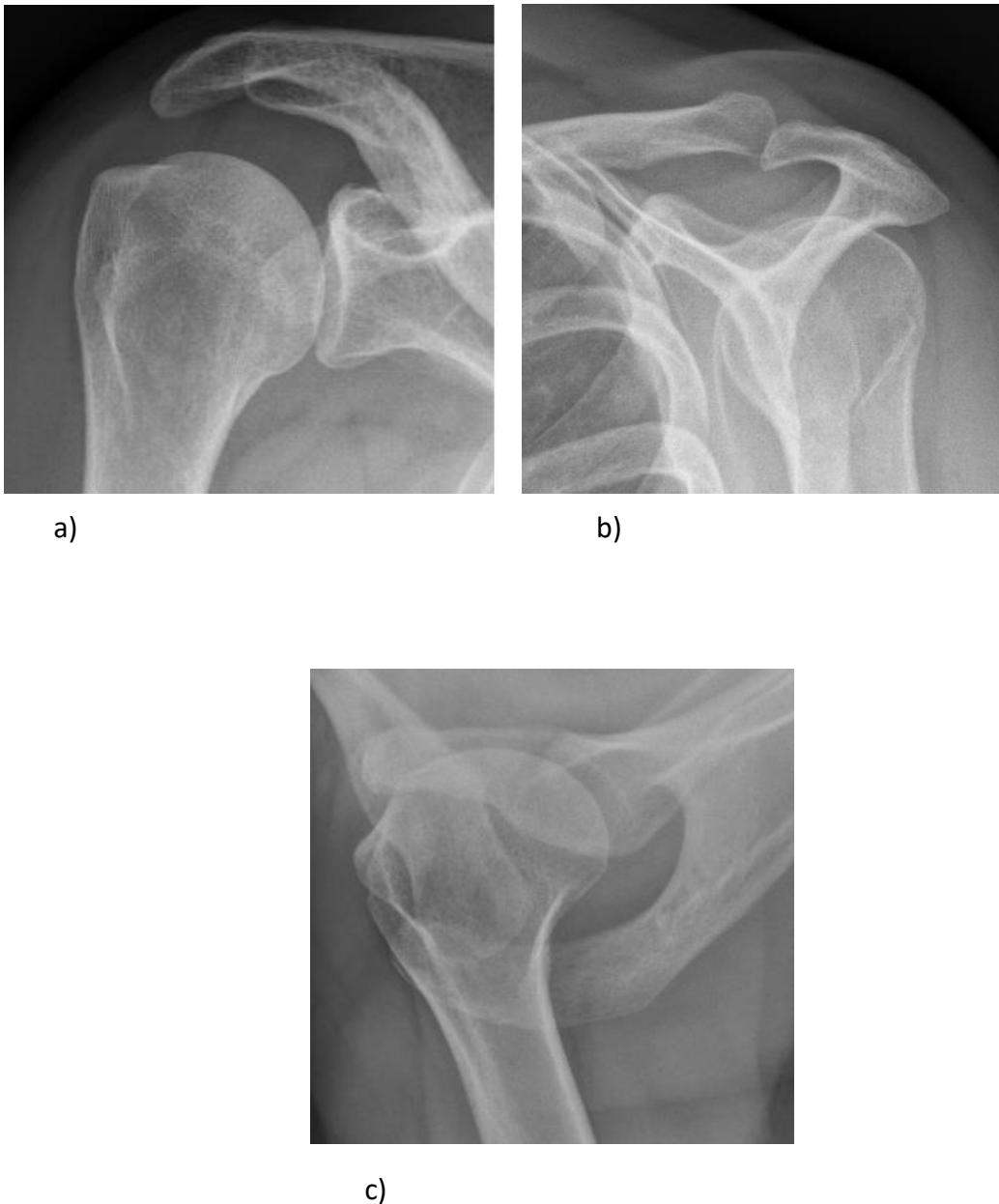
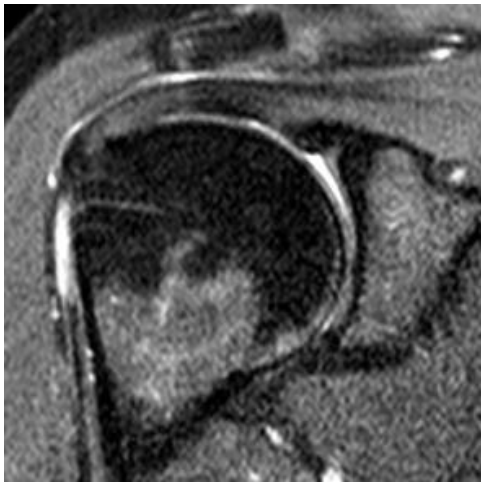


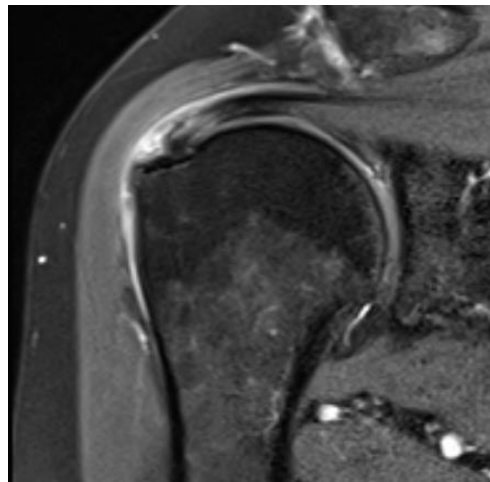
Abbildung 2: a) True ap Aufnahme (Normalbefund); b) Outlet view Aufnahme (Acromion Typ III n. Bigliani mit Acromionsporn); c) Axiale Aufnahme (Normalbefund)

2.3.2. Magnetresonanztomografie

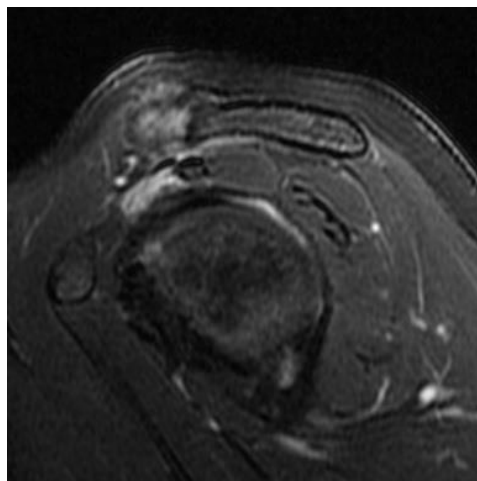
Bei allen Patienten lagen aktuelle kernspintomographische Aufnahmen der betroffenen Schulter im Rahmen der Rekrutierung während der ambulanten Vorstellung in der Schultersprechstunde in Standard-Bildgebung in transversaler, schräg-koronarer und schräg-sagittaler Ebene vor. Die Auswertung der Bilder stützte sich hierbei insbesondere auf die protonen- und T2-gewichteten Sequenzen (Abbildung 3).



a)



b)



c)

Abbildung 3: a) Bursitis subacromialis, koronare Darstellung; b) RM-Partialruptur, koronare Darstellung; c) Acromionsporn, ACG- Arthrose, schräg-sagittale Aufnahme

2.3.3. Sonografie

Die subacromialen Injektionen in beiden Patientengruppen erfolgten sonografisch gestützt. Verwendet wurde hierfür das Sonografiegerät Xario 100 (Fa. Toshiba Medical Systems GmbH Neuss, Deutschland, Abbildung 4) mit einem Linearschallkopf (7,5-12 MHz).



Abbildung 4: Ultraschallgerät

2.4. Klinische Evaluation

Als klinische Untersuchungsparameter wurden der Constant-Score (CS), der Disability of Arm, Shoulder and Hand -Score (DASH) sowie der Simple-Shoulder-Test (SST) genutzt [38] [39] [40]. Zusätzlich wurde der aktive Bewegungsumfang (ROM) in allen Ebenen bestimmt. Daneben wurden die Komplikationen erfasst.

2.5. Interventionen

2.5.1. ACP-Gewinnung

Die ACP Gewinnung erfolgte durch ein entsprechendes Trennverfahren aus dem venösen Nativblut. Hierbei wurde das Herstellungssystem der Firma Arthrex (Arthrex Inc. Naples, FL 34108-1945, USA) verwendet. Das dabei entstehende autologe Blutprodukt, das PRP, wird als „Arthrex ACP®“ bezeichnet. Initial wurde 15 ml Blut aus einer Vene in der Ellenbeuge oder am Handrücken entnommen. Es wurde hierfür eine 21 Gauge Butterfly-Nadel zusammen mit einer speziellen Doppel-Lumenspritze (Arthrex ACP™ Double Syringe, Arthrex Inc. Naples, FL 34108-1945, USA) benutzt. Die letztere wurde dann mit einer Kappe verschlossen und in dem

Zentrifugengerät (Rotofix 32A, Fa. Hettich) in einer Kapsel platziert (Abbildung 5). Das Zentrifugieren mit 1500 Umdrehungen pro Minute dauerte 5 Minuten. Danach wurde die Spritze sorgfältig und gerade aus der Kapsel entnommen, um eine Durchmischung von dem Zentrifugat mit dem Restblut zu vermeiden (Abbildung 6). Von dem gewonnenen Zentrifugat (ca. 5-6 ml Gesamtmenge) wurde nun 1 ml eigens für die quantitative Analyse der WF asserviert. Das verbliebene Zentrifugat („Arthrex ACP®“) wurde anschließend mit einer Trägersubstanz kombiniert. Dieser Träger („scaffold“) ist eine Kollagenmatrix, die aus synthetisch hergestelltem Typ-1-Human-kollagen besteht („Vergenix™ STR“, Fa. Collplant, Rehovot 7670104, Israel). Die Kombination von „Arthrex ACP®“ und Kollagenmatrix „Vergenix™ STR“ erfolgte über einen Adapter, der beide in jeweils separaten Spritzen befindliche Substanzen verbandete. Die Substanzen wurden ca. 20-mal miteinander vermischt, bis eine Homogenisierung erreicht wurde („Arthrex ACP® Tendo“, Abbildung 7).



Abbildung 5: Zentrifugengerät

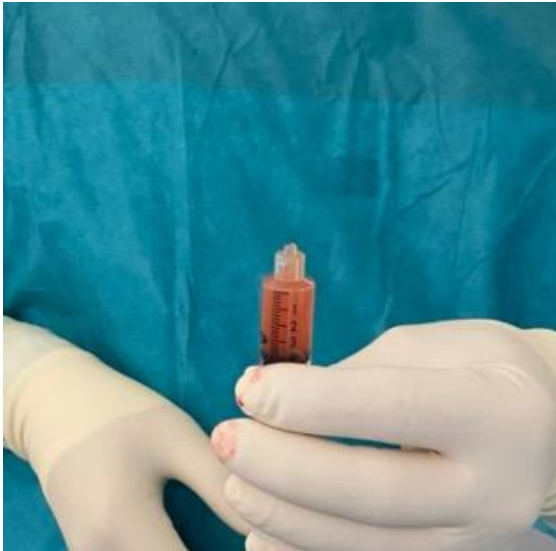


Abbildung 6: Zentrifugiertes Plasma



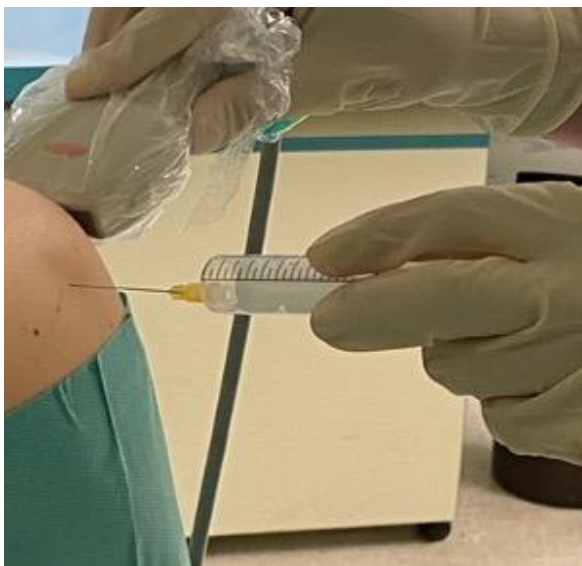
Abbildung 7: ACP gemischt mit Vergenix Spritze

2.5.2. Kortison und Lokalanästhetika

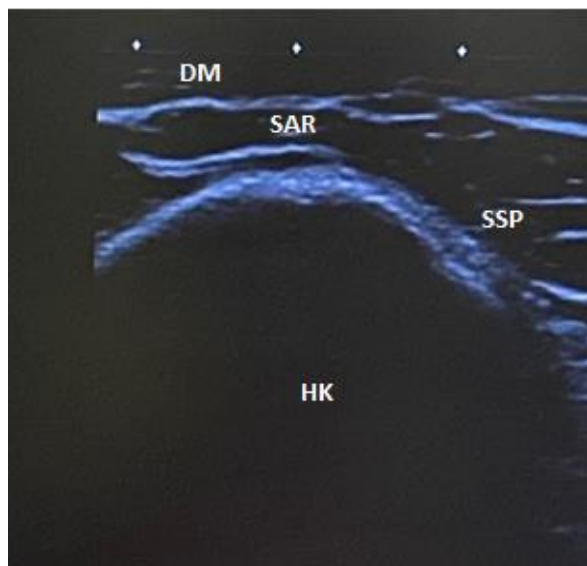
Für die Injektion wurden zwei Ampullen mit jeweils 5 ml Bucain 0,5 % (Bupivacain, Jenapharm[®], Deutschland) und eine Ampulle mit jeweils 2 ml Lipotalon (Dexamethason-21-palmitat, Recordati Pharma[®], Italien) als Mischinjektion aufgezogen und appliziert.

2.5.3. Injektionstechnik

Der sitzende Patient wurde gebeten, den am Körper anliegenden Arm der betroffenen Schulter zu entspannen, um die subacromiale Positionierung der Kanüle zu erleichtern. Nach Desinfektion und steriler Abdeckung wurde bei allen Patienten der Subacromialraum mittels Sonografie detektiert. Hierbei wurde der Subacromialraum über einen lateralen Querschnitt identifiziert, der laut Literatur zu diesem Zweck eine hohe Präzision aufweist [41]. Der Ultraschallkopf (linear, 7,5-12 MHz) wurde von lateral gehalten (Abbildung 8). Unter sonografischer Kontrolle wurde nun die Kanüle (25 G) perkutan von inferior der lateralen Acromionkante nach kranial (ca. 45° von der Oberarmlinie) ausgerichtet und im Subacromialraum positioniert (Abbildung 8). Bei korrekter Lage erfolgte eine probatorische Aspiration und dann therapeutisch die subacromiale Applikation von dem ACP- bzw. von dem LA / K-Mischpräparat. Nach Anlage eines sterilen Pflasterverbandes wurde die Schulter durchbewegt, um die gleichmäßige Verteilung der Substanzen zu unterstützen. Alle Patienten wurden abschließend angehalten, größere Belastungen der betroffenen Schulter für 24 Stunden zu vermeiden.



a)



b)

Abbildung 8: a) Sonografische Darstellung der Schulter in der Standardebene; b) lateraler Querschnitt (DM- Deltoides Muskel, HK- Humeruskopf, SAR-Subacromialraum, SSP- Supraspinatussehne)

2.6. Physiotherapeutische Nachbehandlung

Unmittelbar nach der Injektion wurde von allen Patienten ein standardisiertes ambulantes Rehabilitationsprogramm über 12 Wochen in der Rehabilitationseinrichtung „MD Reha GmbH Magdeburg“ absolviert (Anhang 6, S. 69). Die wöchentliche Verweildauer betrug im Durchschnitt eine halbe bis zu einer Stunde.

2.7. Analyse der Wachstumsfaktoren

1 ml des zentrifugierten Plasmas aus venösem Vollblut der Patienten wurde asserviert, in ein mit Etyhlendiamintetraessigsäure (EDTA) gefülltes Röhrchen umgefüllt und bis zur weiteren Verwendung bei -80 °C gelagert. Die durchschnittliche Lagerungsdauer betrug $236,9 \pm 66,8$ Tage (23-304 Tage). Zur Enzyme linked immunosorbent Assay (ELISA) Messung wurden die Proben vollständig aufgetaut und am gleichen Tag für die verschiedenen ELISA-Kits einer Analyse zur Konzentrationsbestimmung der humanen WF TGF- β 1, HGF, PDGF und EGF unterzogen. Somit konnte ein wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Proben vermieden werden. Es handelte sich bei diesen ELISA-Kits um Sandwich-ELISA, bei denen die Kavitäten bereits mit einem Antikörper gegen das humane, jeweilige Protein behaftet waren (Abbildung 9). In den Proben enthaltenes, entsprechendes Protein bindete an diese Antikörper und konnte im nächsten Schritt mit einem enzymmarkierten zweiten Antikörper und darauffolgendem Substratumsatz im Photometer sichtbar gemacht werden. Der Test wurde nach Vorschrift des Herstellers durchgeführt. Lösungen und Verdünnungen wurden nach dem Protokoll des Herstellers vorbereitet (Abbildung 10). Alle Proben wurden als Duplikate gemessen und der Mittelwert dieser Messungen berechnet. Die genaue WF-Konzentration wurde mittels einer Standardkurve ermittelt. Im Fall einer größeren Abweichung beider Messwerte wurde die Messung in einem erneuten ELISA wiederholt.

Kit	Hersteller	Artikelnummer
Human TGF- β1	R&D systems	DB100B
Human HGF	R&D systems	DHG00
Human PDGF	R&D systems	DHD00C
Human EGF	R&D systems	DEG00

Abbildung 9: Messungssets für Wachstumsfaktoren

ELISA-Kit	Verdünnung	Hersteller
Human TGF- β1	1:1000	R&D systems
Human HGF	1:1000	R&D systems
Human PDGF	1:1000	R&D systems
Human EGF	unverdünnt	R&D systems

Abbildung 10: Übersicht der Verdünnungen der jeweiligen ELISA

2.8. Studiendesign und Zeitplan

Die Zuweisung der Patienten in die beiden Behandlungsarme erfolgte prospektiv im Sinne einer quasi-randomisierten Studie. Hierbei wurden die Patienten in der Reihenfolge der Rekrutierung im Wechsel der jeweiligen Gruppe zugeteilt. Der detaillierte zeitliche Studienablauf ist in der Abbildung 11 dargestellt.

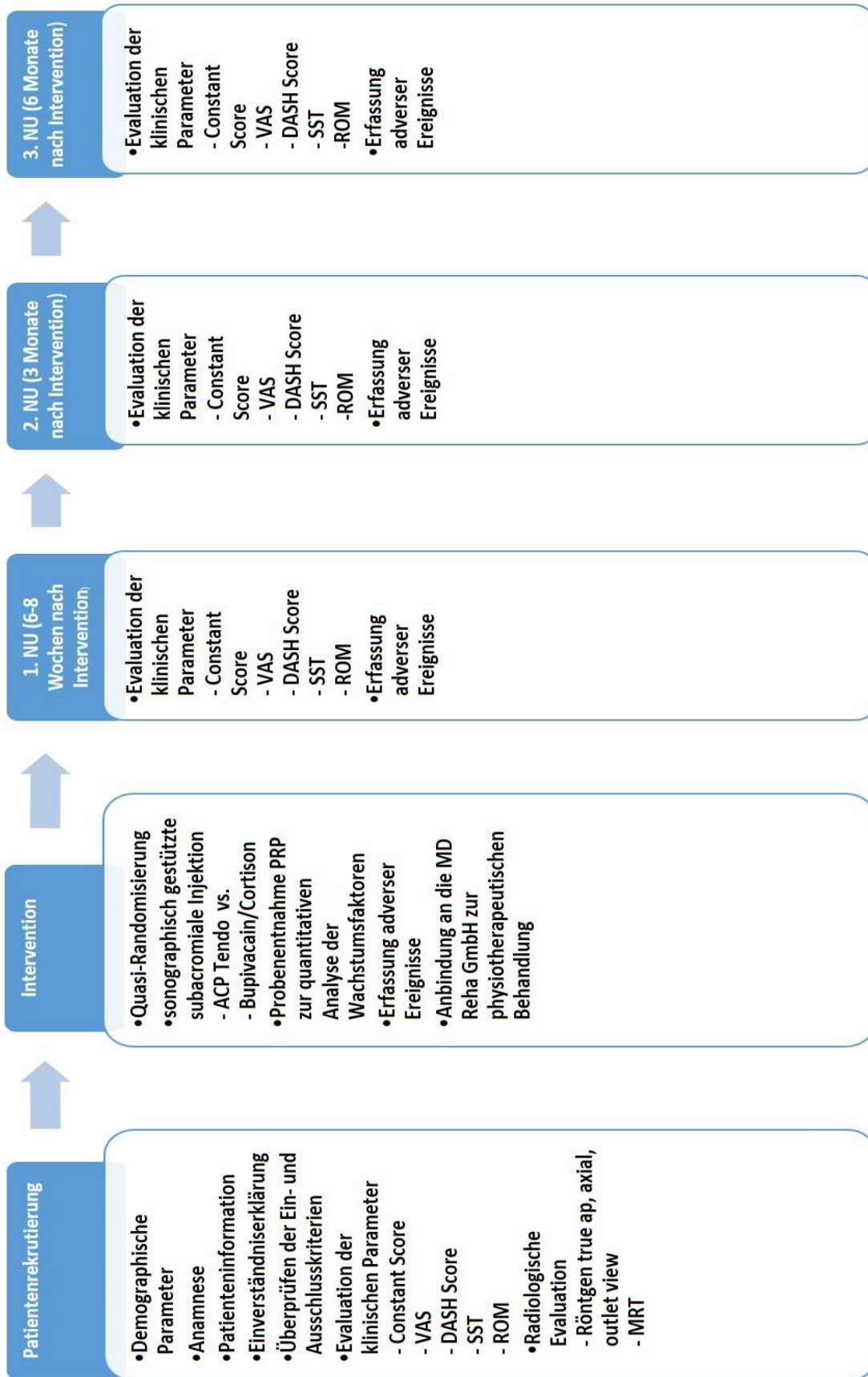


Abbildung 11: Studienablauf und erfasste Parametern

2.9. Statistisches Verfahren und Auswertung

Die Fallzahlberechnung zu dieser Studie wurde mit Hilfe des Softwareprogramms G*Power vorgenommen. Bei einer Effektstärke von 0,8 und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wurde eine Fallzahl von insgesamt 58 Patienten ermittelt. Die Untersuchungsergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die statistischen Untersuchungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 27 für Windows, durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ angenommen. Die statistische Auswertung wurde mittels einer univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholungen durchgeführt, wobei als Innersubjektfaktor die Zeit (präinterventionell; 6 Wochen, 3 und 6 Monate postinterventionell) und als Intersubjektfaktor die Intervention (ACP, LA / K) definiert wurde. Für die Post-Hoc Gruppen-Vergleiche wurde die „one-way repeated measures multivariate analysis of variance“ (MANOVA) angewendet. Der nichtgepaarte t-Test wurde für den Vergleich der präinterventionellen klinischen Untersuchungsparameter angewendet. Für die Korrelationsanalyse zwischen der WF Konzentration und dem Alter der Probanden wurde der Pearson-Test benutzt. Im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Acromiontyp und dem Studienabbruch von Studienteilnehmern (vorzeitige Beendigung der Behandlung im Nachuntersuchungszeitraum aufgrund eines insuffizienten Therapieeffektes) wurde eine Korrelationsanalyse mit dem Chi-Quadrat Test vorgenommen und die Crosstabulation mit dem Fisher-Exact Test zur Odds-Ratio Risiko Einschätzung benutzt.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse des prä- und postoperativen funktionellen Status (CS, DASH, SST, ROM) für beide Untersuchungsgruppen wurden in Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt.

Zwischen den Patienten beider Untersuchungsgruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den präinterventionellen CS ($p = 0,23$), den DASH ($p = 0,73$), den SST ($p = 0,31$), die Abduktion ($p = 0,53$) und Anteversion ($p = 0,11$).

Die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit für die erste und zweite Untersuchung war in beiden Gruppen gleich. Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied bezüglich des Zeitintervalls des dritten Nachuntersuchungszeitraums. Dieses betrug in der ACP-Gruppe $206,4 \pm 25,1$ Tage und war damit größer als das der LA / K Gruppe mit $186,5 \pm 30,0$ Tagen ($p = 0,02$, $F = 0,001$).

Tabelle 5: Alter der Patienten und Nachuntersuchungsabstände

Basiswerte	ACP ($\bar{X} \pm SD$)	LA / K ($\bar{X} \pm SD$)	p-Wert
Alter	$52,1 \pm 12,4$	$51,6 \pm 11,6$	0,86
NU1 (Tage)	$51,9 \pm 10,5$	$45,8 \pm 14,2$	0,07
NU2 (Tage)	$101,7 \pm 16,5$	$97,9 \pm 18,8$	0,45
NU3 (Tage)	$206,4 \pm 25,1$	$186,5 \pm 30,0$	0,02

Vergleich mittels nicht-gepaartem t-Test

Ein Haupteffekt des Faktors Zeit auf CS (ACP: $p = 0,00$; LA / K: $p = 0,00$), DASH (ACP: $p = 0,00$; LA / K: $p = 0,00$) und SST (ACP: $p = 0,03$; LA / K: $p = 0,01$) zeigte, dass sich diese klinischen Untersuchungsparameter postinterventionell in beiden Gruppen signifikant verbesserten (Tabelle 6).

Es zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Zeit für den Parameter Kraft des CS. Dieses Ergebnis wies auf einen unterschiedlichen Verlauf dieses Parameters im Nachuntersuchungszeitraum hin (Abbildung 13).

Die Post-Hoc Analyse zeigte dahingehend für die LA / K-Gruppe, dass sich die Kraft nach subacromialer Injektion bis zum ersten Nachuntersuchungszeitpunkt verbesserte ($p < 0,01$). Im nachfolgenden Untersuchungszeitraum konnte jedoch kein weiterer Kraftzuwachs nach 3

bzw. 6 Monaten nachgewiesen werden ($p = 0,08$). Im Gegensatz dazu konnte in der ACP-Gruppe ein statistisch signifikanter kontinuierlicher Kraftzuwachs innerhalb des gesamten Nachuntersuchungszeitraums nachgewiesen werden ($p < 0,02$, Tabelle 7, Abbildung 13).

Im Hinblick auf die Werte für Abduktion und Anteversion zeigten sich für die LA / K-Gruppe keine relevante Verbesserungen der prä- zu den postinterventionellen Werten ($p = 0,41$, $p = 0,76$). Für die ACP-Gruppe zeigte sich dagegen, dass sich beide Parameter postinterventionell signifikant verbesserten ($p = 0,01$; $p = 0,00$) (Tabelle 6, Abbildung 14, Abbildung 15).

Die Schmerzsymptomatik verbesserte sich in beiden Gruppen postinterventionell signifikant (ACP: $p = 0,00$; LA / K: $p = 0,01$) ohne dass sich zwischen den beiden signifikante Unterschiede im Zeitverlauf ergaben ($p = 0,46$, $F = 0,77$, Tabelle 7).

Der DASH und SST zeigten ebenfalls für beide Gruppen eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu den Ausgangswerten (DASH: ACP: $p = 0,00$; LA / K: $p = 0,00$; SST ACP: $p = 0,03$; LA / K: $p = 0,01$) wobei auch hier der Verlauf zwischen beiden Gruppen identisch war (DASH $p = 0,44$, $F = 0,79$; SST $p = 0,84$, $F = 0,15$) (Tabelle 7, **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, Abbildung 17).

Tabelle 6: Ergebnisse der Evaluation der prä- und postinterventionellen klinischen Parameter in beiden Gruppen im Untersuchungszeitraum

Score	Gr.	Vor Therapie ($\bar{X} \pm SD$)	NU1 ($\bar{X} \pm SD$)	NU2 ($\bar{X} \pm SD$)	NU3 ($\bar{X} \pm SD$)	F- Wert	p- Wert
CS_total gewichtet	ACP	71,8±25,0	89,9±23,3	96,6±18,6	96,9±21,5	9,52	0,00
	LA/K	65,9±16,9	81,4±20,3	81,0±21,2	85,0±24,6	3,85	0,00
CS Schmerz	ACP	8,9±4,5	12,1±3,9	13,0±3,1	13,4±3,6	6,65	0,00
	LA/K	8,0±2,9	10,7±3,9	10,9±4,0	11,6±3,9	3,60	0,01
CS Aktivität	ACP	12,8±5,2	15,0±4,4	16,5±4,6	16,4±4,7	2,98	0,03
	LA/K	10,6±4,5	14,0±4,8	14,6±4,6	15,4±4,5	4,40	0,00
CS Beweg.	ACP	29,6±9,2	34,5±6,4	36,5±5,7	36,0±7,6	4,16	0,00
	LA/K	27,5±7,9	30,8±8,2	31,0±8,3	30,4±9,7	0,75	0,52
CS Kraft	ACP	9,3±5,1	13,0±6,0	14,6±6,2	15,3±6,1	4,74	0,00
	LA/K	9,9±3,0	11,6±4,2	11,4±4,3	12,3±4,1	1,42	0,24
DASH	ACP	33,6±23,8	20,9±19,1	13,9±17,9	15,0±21,2	4,40	0,00
	LA/K	33,3±18,3	19,4±16,3	19,7±17,1	13,8±17,3	4,62	0,00
SST	ACP	6,1±3,2	8,1±3,0	8,6±3,0	8,5±3,5	3,04	0,03
	LA/K	6,4±2,6	8,5±2,4	8,4±2,5	8,7±2,8	3,47	0,01
Anteversion	ACP	127,8±31,0	147,8±25,7	152,6±25,0	150,0±32,0	2,70	0,01
	LA/K	120,0±33,7	127,6±33,6	129,0±33,0	130,0±33,3	2,71	0,76
Abduktion	ACP	121,7±34,2	144,7±25,5	148,2±24,0	146,5±29,7	2,70	0,00
	LA/K	112,1±36,3	126,6±32,3	126,6±31,8	124,7±29,4	2,71	0,41

Vergleich mittels ANOVA

Tabelle 7: Gruppenvergleich der Ergebnisse der Evaluation der klinischen Parameter im Untersuchungszeitraum

Score	ACP-Gruppe ($\bar{X} \pm SD$) (max-min)	LA / K-Gruppe ($\bar{X} \pm SD$) (max-min)	F-Wert	p-Wert
CS total gewichtet	71,8±25,0 (39-131)	65,9±16,9 (30,9-120,5)	1,19	0,30
CS Schmerz	11,2±4,5 (5-15)	9,9±3,9 (0-15)	0,77	0,46
CS Aktivität	14,7±5,0 (4-20)	13,2±4,8 (2-20)	0,75	0,46
CS Beweglichkeit	33,5± 8,0 (9-40)	28,4±9,1 (8-40)	1,26	0,28
CS Kraft	12,8±6,2 (0-25)	10,9±4,0 (5-21)	4,21	0,01
DASH	24,0±22,6 (0-76,6)	23,5± 18,4 (0-67,5)	0,79	0,44
SST	7,4±3,4 (1-12)	7,8±2,7 (0-11)	0,15	0,84
Anteversio	144,5±28,4 (80-170)	129,1±33,4 (30-150)	0,59	0,61
Abduktion	140,4±28,4 (70-160)	125,2±32,4 (40-150)	0,45	0,71

Vergleich mittels MANOVA

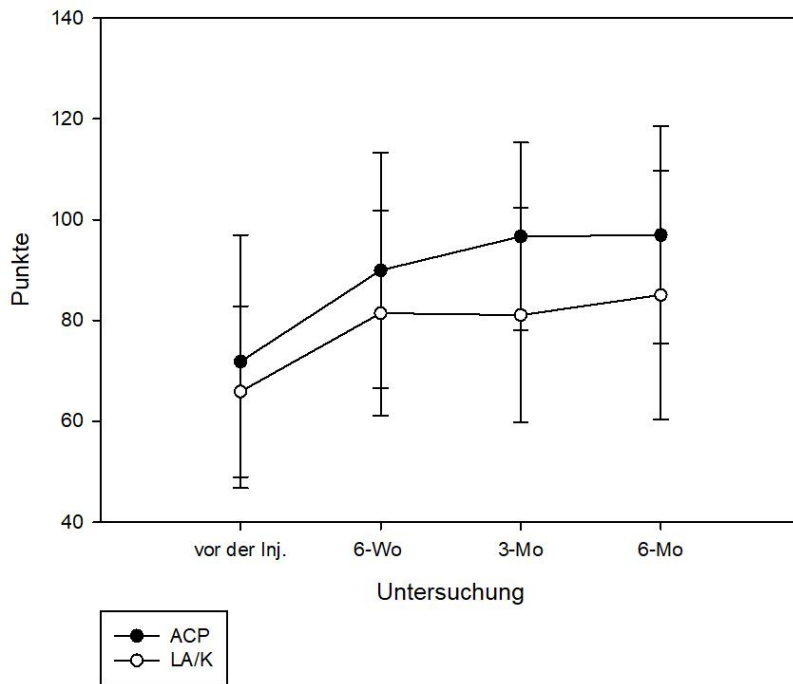


Abbildung 12: Gruppenspezifischer Verlauf des Constant-Scores total gewichtet im Untersuchungszeitraum

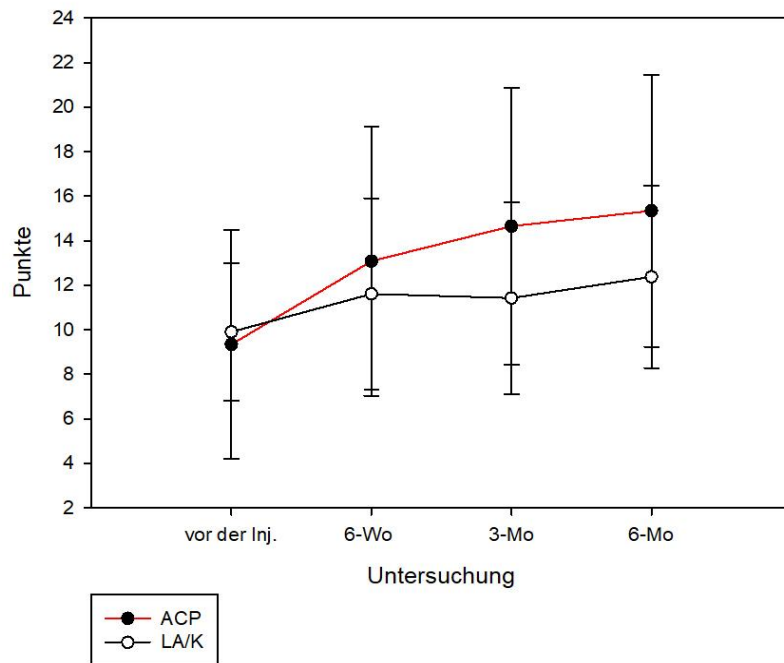


Abbildung 13: Gruppenspezifischer Verlauf des Constant-Scores Kraft im Untersuchungszeitraum

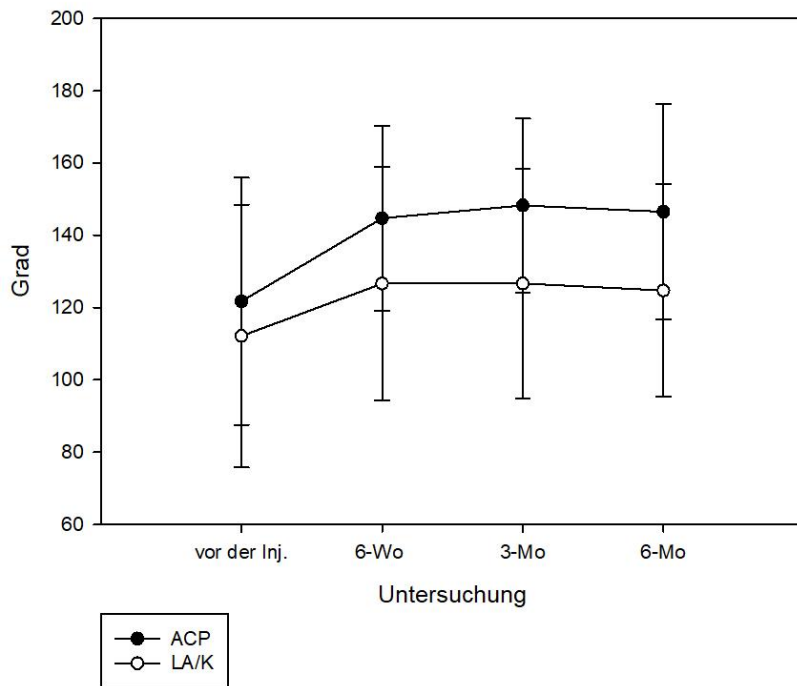


Abbildung 14: Gruppenspezifischer Verlauf der Abduktion im Untersuchungszeitraum

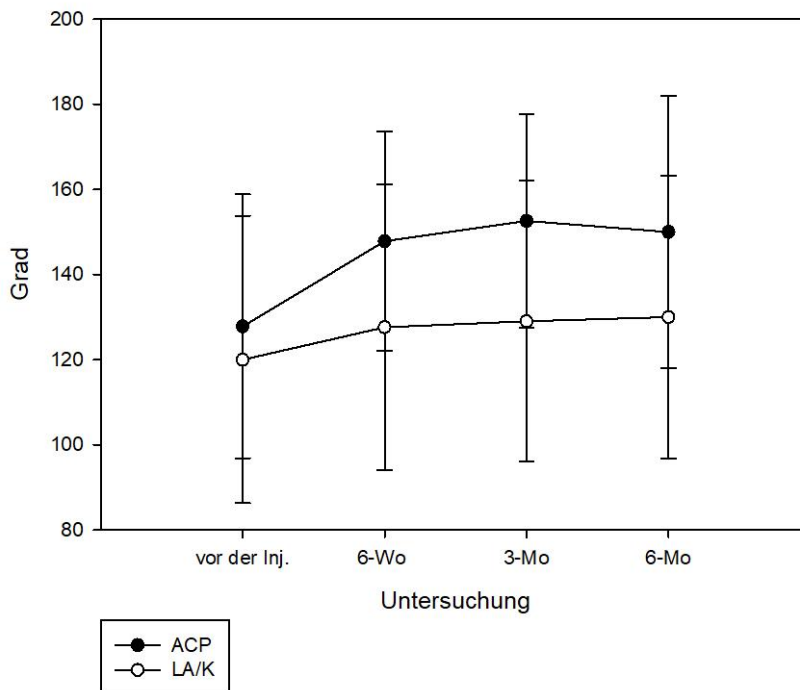


Abbildung 15: Gruppenspezifischer Verlauf der Anteversion im Untersuchungszeitraum

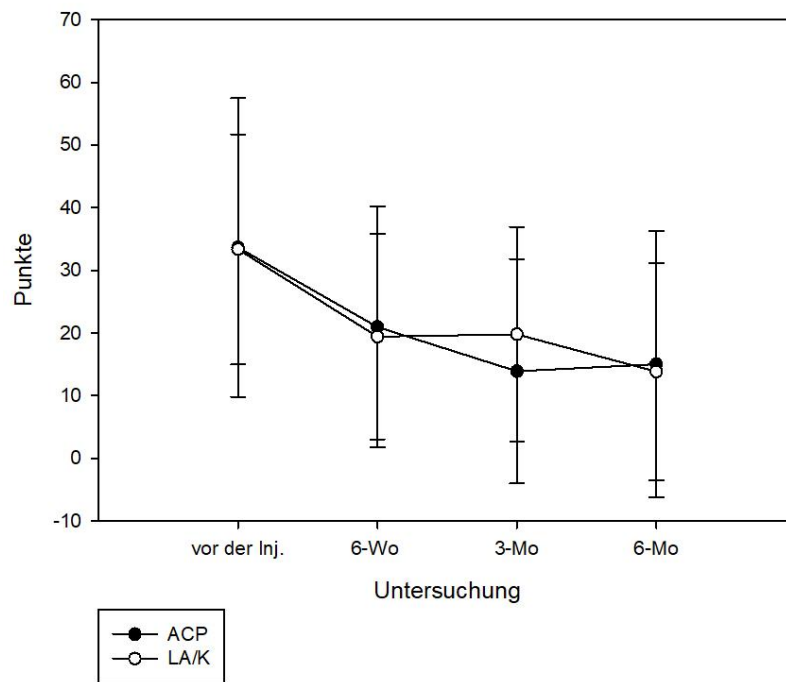


Abbildung 16: Gruppenspezifischer Verlauf des DASH-Scores im Untersuchungszeitraum

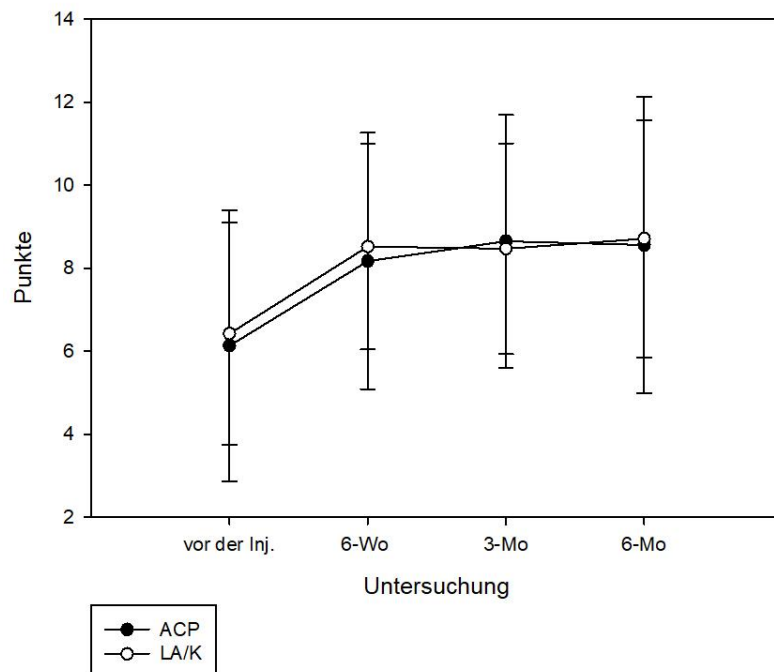


Abbildung 17: Gruppenspezifischer Verlauf des SST-Scores im Untersuchungszeitraum

3.2. Quantitative Analyse von Wachstumsfaktoren im ACP

Die quantitativen Analysen der WF zeigten spezifische Unterschiede hinsichtlich der Konzentrationen im gewonnenen ACP. Hierbei konnten für den EGF sowohl die höchste Konzentration als auch die größte Konzentrationsdifferenz im gewonnenen ACP nachgewiesen werden (Tabelle 8). Die ermittelten Konzentrationen der einzelnen WF im ACP zeigten jedoch in keinem Fall eine Korrelation sowohl hinsichtlich des Geschlechts als auch hinsichtlich des Patientenalters (Pearson-Test, EGF $r = 0,043$, $p = 0,83$; TGF- $\beta 1$ $r = 0,169$, $p = 0,39$; PDGF $r = 0,097$, $p = 0,63$; HGF $r = 0,033$, $p = 0,86$; Abbildung 18).

Tabelle 8: Quantitative Analyse der WF ($\bar{X} \pm SD$)

EGF	TGF- $\beta 1$	PDGF	HGF
531,81 \pm 175,0 pg/ml	61,72 \pm 41,8 pg/ml	35,85 \pm 12,2 pg/ml	24,39 \pm 7,9 pg/ml

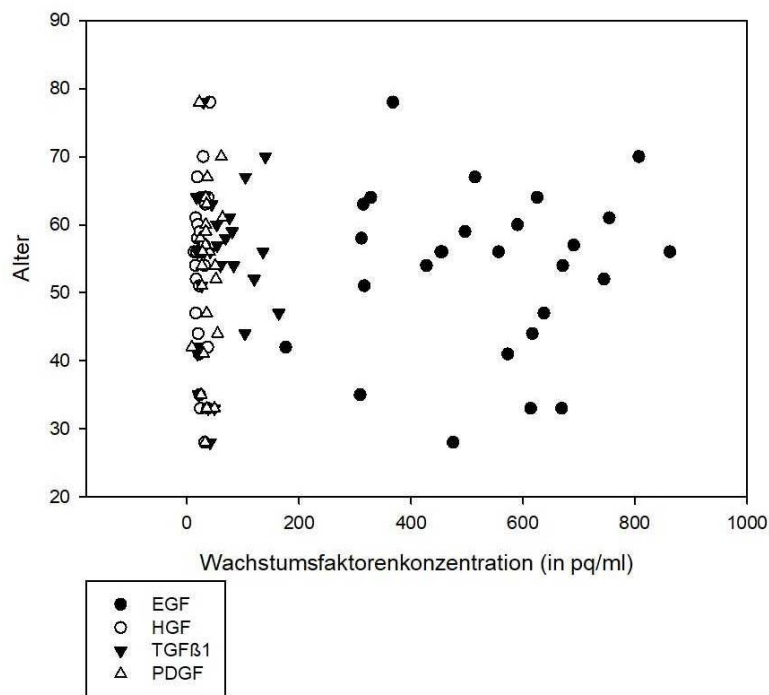


Abbildung 18: Streudiagramm zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten zwischen der Wachstumsfaktorenkonzentration im ACP und dem Patientenalter

3.3. Radiologische Ergebnisse

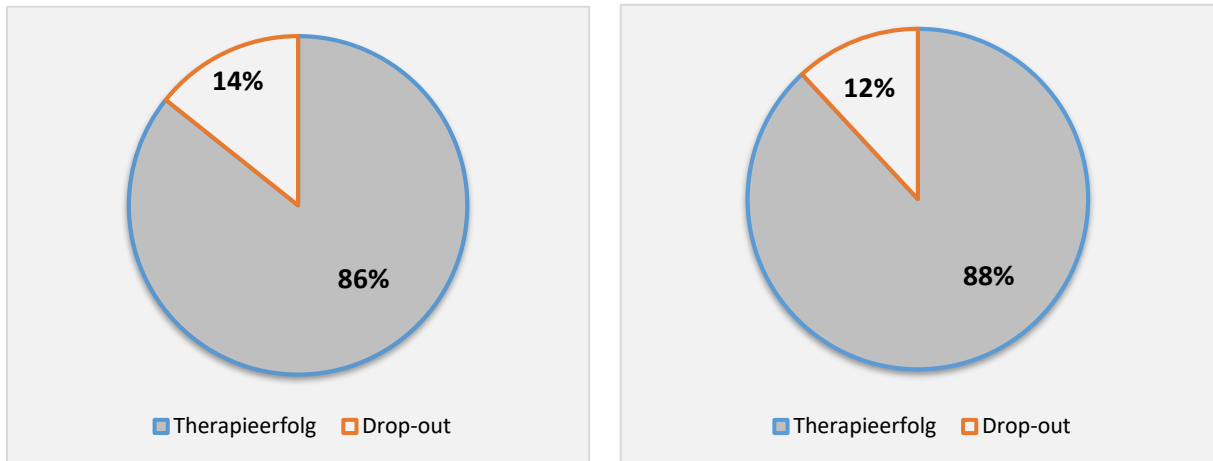
Die radiologische Analyse der outlet-view Röntgenaufnahmen bezüglich der Acromiontypen nach Bigliani in beiden Studiengruppen wurde in der Tabelle 9 präsentiert.

Tabelle 9: Acromiontypen der Studienpatienten

	<i>ACP-Gruppe n (%)</i>	<i>LA / K-Gruppe n (%)</i>
<i>Typ I</i>	2 (6,8)	4 (13,7)
<i>Typ II</i>	22 (75,8)	20 (68,9)
<i>Typ III</i>	5 (17,2)	5 (17,2)

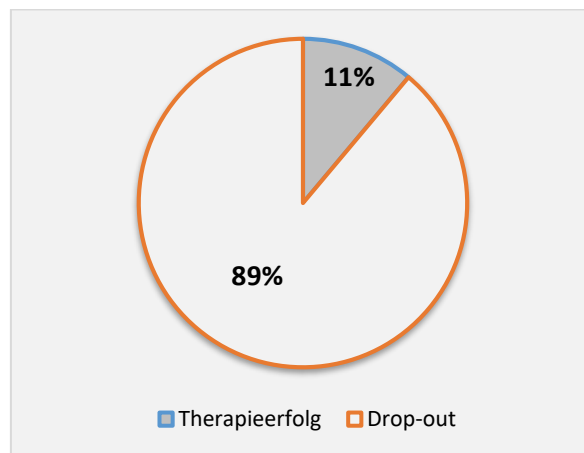
Die Korrelationsanalyse mittels Chi-Quadrat-Test konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem vorzeitigen Ausscheiden von Studienteilnehmern (Abbruch der konservativen Therapie im Nachuntersuchungszeitraum aufgrund persistierender Beschwerden) und dem Vorhandensein eines Acromiontyps III nach Bigliani zeigen ($\chi^2 = 24,41$, $p = 0,000$).

In der ACP-Gruppe mussten alle Patienten, die einen Acromiontyp III hatten ($n = 5$), die Therapie aufgrund persistierender Beschwerden innerhalb des Nachuntersuchungszeitraums abbrechen. In der LA / K-Gruppe war dies bei 4 von 5 Patienten, die einen Acromiontyp III hatten, zu beobachten. Für alle Patienten in beiden Gruppen mit einem Acromiontyp III zeigte die Risikoberechnung mit Crosstabulation eine Odds Ratio = 57,33 ($p = 0,000$, 95 % lower Confidence Interval = 6,058; 95 % upper Confidence Interval = 542,601; Fisher Exact Test, Abbildung 19).



a)

b)



c)

Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Drop-Out Rate im Gesamtkollektiv bezogen auf den Acromiontyp nach Bigliani a) Typ I, b) Typ II, c) Typ III

3.4. Komplikationen

Im Nachuntersuchungszeitraum traten keine Komplikationen auf.

4. Diskussion

In dieser prospektiven Studie wurden die frühfunktionellen Ergebnisse einer Injektionsbehandlung mit ACP mit denen einer Injektionsbehandlung mit LA / K bei Patienten mit einem IS der Schulter verglichen.

Aus den Resultaten der Studie lässt sich schlussfolgern, dass beide Therapieverfahren in Kombination mit einer mehrwöchigen physiotherapeutischen Behandlung zu einer vergleichbaren signifikanten Schmerzreduktion und Verbesserung der Schultergelenkfunktion bei einem IS führten.

Allerdings zeigten sich im Nachuntersuchungszeitraum auch gruppenspezifische Unterschiede bezüglich der Evaluation der klinischen Ergebnisse. Insbesondere der Parameter Kraft des CS zeigte im Beobachtungszeitraum einen unterschiedlichen Verlauf in beiden Patientengruppen. Dahingehend war bei den Patienten in der ACP-Gruppe ein kontinuierlicher Kraftzuwachs im gesamten Nachuntersuchungszeitraum nachweisbar. Im Gegensatz dazu stagnierten die Werte für den Parameter Kraft des CS zum 2. und 3. Nachuntersuchungszeitpunkt in der LA / K-Gruppe, nachdem sie sich postinterventionell zum 1. Nachuntersuchungszeitpunkt verbessert hatten.

Ein weiteres wichtiges klinisches Ergebnis dieser Studie ist der Nachweis, dass sich der Therapieerfolg der konservativen Maßnahmen unabhängig von der Art der Intervention (subacromiale ACP- vs. LA / K-Injektion) bei Vorhandensein eines Acromiontyps III nach Bigliani signifikant verringert.

Die Inzidenz des IS der Schulter und die damit verbundenen sozioökonomischen Aspekte unterstreichen die Bedeutung, die betroffenen Patienten möglichst effektiv und zeitnah zu behandeln. Laut der Datenlage sind die Betroffenen, die an einem IS der Schulter erkranken, überwiegend im erwerbstätigen Alter zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr [18]. Bei entsprechender Beschwerdeintensität und -dauer kann dadurch eine verlängerte Arbeitsunfähigkeit resultieren. Daneben gibt es Hinweise, dass chronische Schulterschmerzen und die sich daraus ergebenden funktionellen Einschränkungen die Wahrscheinlichkeit zur Entstehung einer depressiven Erkrankung steigern [42]. Das breite Spektrum der momentan etablierten Behandlungsoptionen bei einem IS der Schulter variiert je nach Dauer und Ausmaß der Beschwerden, wobei primär überwiegend konservative, nichtoperative Maßnahmen zur Anwendung gelangen sollten. Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen dabei die temporäre Ruhigstellung, die

verschiedensten manuellen oder physikalischen Therapieansätze, die medikamentöse Therapie durch NSAR, das Kinesio-Taping oder die alternative Therapie durch Akupunktur [43].

Sollten diese nichtinvasiven Verfahren zu keiner Beschwerdelinderung führen, sind bei Beachtung von Kontraindikationen auch Injektionsbehandlungen indiziert. Gegenwärtig dominiert hierbei noch die Therapie mit Kortison-Präparaten, die meistens in Kombination mit einem LA subacromial appliziert werden. Laut der aktuellen Studienlage ist durch die subacromiale Injektion mit LA in einer Vielzahl der Fälle mit einer suffizienten Schmerzlinderung zu rechnen [44]. In einer Meta-Analyse berichten Arroll et al. diesbezüglich über eine komplette Linderung der Beschwerden nach isolierter Gabe von LA von bis zu 9 Monaten [45]. Allerdings kann der analgetische Effekt des LA jedoch auch durch den erniedrigten pH-Wert im entzündeten Gewebe abgeschwächt sein [46]. Bezüglich einer subacromialen Kortison-Therapie bei einem IS der Schulter aufgrund von RM-Tendopathien konnten einer Cochrane Analyse zufolge keine homogenen Behandlungsergebnisse nachgewiesen werden [47]. Wesentliche Faktoren bezüglich eines positiven Therapieeffektes sind nach Auffassung der Autoren insbesondere methodische Aspekte wie eine korrekte Nadelpositionierung, Anzahl der Applikationen sowie Dosis und Art des Kortison-Präparates [47]. Daneben wurde in dieser Studie auch auf die potenziellen Gefahren einer chronischen Verletzung und Degeneration des Sehngewebes durch die Kortison-Therapie hingewiesen [48]. Aus diesen Gründen treten in der konservativen bzw. rekonstruktiven Orthopädie / Unfallchirurgie gegenwärtig alternative Behandlungsmethoden zunehmend in den Focus des Interesses, um das Spektrum der Therapie des IS der Schulter zu erweitern. Hierbei stehen insbesondere die therapeutischen Effekte von WF im Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses. In der Literatur findet sich ein sehr breites Anwendungsspektrum für die Nutzung von WF in der Regeneration und Heilungsprozessunterstützung des gesamten muskuloskelettalen Systems [17] [49]. Das Anwendungsspektrum reicht dabei vom Einsatz der WF bei Gelenkinfektionen, Wundheilungsstörungen, Degenerationen der Bandscheiben, Nervenregeneration bis zu Sehnen- und Knochenläsionen [50]. Ein weiterer positiver Aspekt der Therapie mit WF bzw. ACP ist, dass diese auch bei Leistungssportlern, die häufig Mikrotraumen der Sehnen und Muskeln erleiden, angewendet werden kann. Das ACP hat bisher keine nachgewiesene anabole Wirkung und wird dementsprechend nicht als Doping durch die Welt-Antidoping-Agentur (WADA) gelistet, solange es sich dabei um ein Eigenblutpräparat handelt [51]. Der therapeutische Einsatz von WF trat daher auch bezüglich von Schultergelenkspathologien schon sehr frühzeitig in das klinische Interesse der Behandlungsoptionen

auf, insbesondere bei der RM-Läsionen [27] [52]. Hintergrund ist der Aspekt, dass progrediente Veränderungen des Kollagen der Sehnen im Verlauf zum Ausdünnen, Strukturverlust und letztendlich zur Degeneration der RM führen [18]. Allerdings konnten mehrere Studien einen positiven immunhistologischen Effekt von vielen WF auf das Sehngewebe nachweisen [49] [53] [54]. PDGF aktiviert die Vermehrung von Tenozyten und im nächsten Schritt die Produktion von Kollagen [55] [49]. TGF- β 1 stimuliert in in vitro Studien Tenozyten sowie die Ossifikation, was einen positiven Einfluss auf die Ansätze der Sehnen haben könnte [49] [53]. EGF nimmt durch Steigerung der Proliferation von Fibrozyten an reparativen Umbau- bzw. Heilungsprozessen der Sehnen teil [53] [56]. HGF unterstützt die intra- und peritendinöse Angiogenese und Revaskularisation [57].

Trotz dieser experimentellen Untersuchungsergebnisse konnten im Rahmen dieser Beobachtungsstudie im Vergleich mit einer LA / K-Applikation keine klinisch besseren Effekte durch die ACP-Therapie nachgewiesen werden. So demonstrierten 79,31 % der Patienten in der ACP-Gruppe und 72,41 % der Patienten in der Kontrollgruppe mit LA / K eine Beschwerdelinderung, sowohl in Bezug auf die Schmerzsymptomatik als auch im Hinblick auf den funktionellen Status.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass die Patienten mit ACP-Therapie einen höheren Funktionsgewinn in Bezug auf den Parameter Kraft des CS erzielten, als die Patienten, die mit einer LA / K-Injektion behandelt wurden (ACP $p=0,00$, LA/K $p=0,24$, Tabelle 7). Eine mögliche Erklärung für dieses Resultat könnte die Wirkung der WF auf die Tenozyten der RM sein, da in vitro Studien eine erhöhte Kollagen-Genexpression nachweisen konnten [58]. Eine weitere Studie konnte auch über einen in vivo nachgewiesenen proliferativen Einfluss des PRP auf die Fibroblasten der RM nachweisen [59]. Somit ist denkbar, dass sich durch den Einfluss von lokal applizierten WF die Widerstandfähigkeit der RM steigern lässt [58]. Dies könnte auch den unterschiedlichen Zeitverlauf und die besseren Werte des Parameter Kraft des CS im Nachuntersuchungszeitraum in der ACP-Gruppe erklären. Auch der in dieser Studie nachgewiesene bessere Bewegungszuwachs in der ACP-Gruppe für Abduktion (ACP $p= 0,01$, LA / K $p= 0,41$) und Anteversion (ACP $p= 0,00$; LA / K $p= 0,76$) könnte durch diese regenerativen Prozesse begründet sein, insbesondere da auch andere vergleichbare klinischer Studien mit ähnlichen Ergebnissen zu diesen Schlussfolgerungen kommen [18] [60].

In diesem Zusammenhang ist auch feststellbar, dass die Ergebnisse dieser Studie grundsätzlich mit denen anderer Autoren vergleichbar sind [17] [61] [62]. Shams et al. berichten, dass bei Patienten mit einer RM-Partialruptur nach ACP-Injektion und einer 6-monatigen Nachuntersuchungszeit gegenüber der Kontrollgruppe mit Kortisontherapie eine signifikant bessere Funktionalität und Schmerzreduktion nachweisbar war [63]. Jo et al. sehen die ACP-Therapie in der Behandlung der RM Pathologien ebenfalls als vorteilhaft an, wobei in deren Studie ein signifikanter Vorteil der ACP- gegenüber einer Kortison-Injektion nicht nachweisbar war [64].

Zur Methodik der hier vorliegenden Studie ist zu erwähnen, dass das applizierte ACP-Präparat eine spezielle Modifikation aufwies. Insofern wurde das durch Zentrifugation gewonnene ACP mit einem rekombinanten Humankollagen aus der Tabakpflanze (Vergenix STR®) vernetzt (ACP Tendo®). Diese Applikationsform des ACP hat derzeit nur wenig Eingang in die klinische Praxis gefunden. Demzufolge ist auch die aktuelle Datenlage zu diesem Präparat sehr spärlich. [65]. Es liegen jedoch Berichte vor, die den Nutzen von pflanzlichen Kollagentransmittern als vorteilhaft beschreiben [66]. Ein Vorteil in der Anwendung des ACP in Kombination mit dem Humankollagen ist die empfohlene einmalige Applikation. Im Gegensatz zur Applikation von isoliertem ACP, bei der sich in der klinischen Praxis eine dreimalige Injektion als therapeutisch am effektivsten darstellte, wird bei dem hier verwendeten Kombinationspräparat vom Anbieter des Systems nur eine einmalige Injektion als erforderlich angegeben. Dies ergibt zum einen eine höhere Patientenakzeptanz in Bezug auf diese invasive Behandlung. Zum anderen ist denkbar, dass durch die Kombination vom ACP mit der Kollagenmatrix ein WF-Depot an der Injektionsstelle geschaffen wird. Somit könnte es auch zu einer prolongierten Freisetzung von WF kommen und sich dadurch auch eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit ergeben [65]. Daneben ist der materielle, zeitliche und personelle Aufwand bei einer einmaligen Injektion ebenfalls deutlich geringer. Als nachteilig zeigte sich jedoch in dieser Studie, dass ca. 70% der Patienten der ACP-Gruppe unmittelbar nach der Injektion über ca. 3-5 Stunden andauernde Beschwerden im Sinne einer Schmerzeskalation und eines Druckgefühls in der behandelten Schulter klagten. Dies war so in der LA / K Gruppe nicht feststellbar. Die auftretenden Symptome waren jedoch bei allen Betroffenen bereits am Folgetag vollständig rückläufig. Es ist denkbar, dass diese Nebenwirkung nach Injektion des ACP-Kollagen Präparates durch die hohe Viskosität der Substanz verursacht wird. Eine gleichzeitige Gabe von LA wird trotz eventueller Schmerzreduktion nicht empfohlen, da die Kombination von ACP und LA in experimentellen Studien einen negativen Effekt auf die

Zellproliferation von Tenozyten und deren Vitalität zeigte [67]. Auch die unmittelbare Einnahme von NSAR vor einer geplanten ACP Injektion wird kritisch betrachtet, da diese Präparate ebenfalls eine Inhibition der Thrombozytenfunktion verursachen können [68]. Um der Frage nachzugehen, ob es einen Zusammenhang zwischen Konzentration an WF, dem Patientenalter und / oder dem Geschlecht gibt, wurden in dieser Studie auch Konzentrationsbestimmungen von WF im gewonnenen ACP vorgenommen. Allerdings konnte in der hier untersuchten Patientengruppe kein Zusammenhang zwischen den genannten Parametern nachgewiesen werden. Dieses Resultat steht somit in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer Studie von Pauly et al. [69]. Dieser konnte in ex vivo Untersuchungen einen positiven Effekt von PRP auf die RM unabhängig von der WF-Menge nachweisen, wobei sich ebenfalls keine Korrelation zwischen Alter, Geschlecht und WF-Konzentrationen zeigte [69]. Es gibt allerdings Studien, die nachweisen, dass die Konzentration von WF mit zunehmendem Lebensalter sinkt [69]. Daneben sind die Konzentrationen von WF auch von anderen Parametern, wie z.B. physiologischen Schwankungen von Melanin abhängig [70]. Inwieweit WF-Konzentrationen im ACP einen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse bzw. strukturellen Veränderungen des RM-Sehnengewebes haben, ist gegenwärtig nicht abschließend geklärt und bleibt Gegenstand weiterer Studien. Die in dieser Studie nachgewiesene Verteilung der Acromiontypen nach Bigliani in den beiden Patientengruppen entspricht denen anderer Studien, die zeigen, dass der Typ II am häufigsten vorkommt [71] [72] [10]. Daneben zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass es, unabhängig von der Studiengruppe, einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem vorzeitigen Ausscheiden von Studienteilnehmern (Abbruch der konservativen Therapie im Nachuntersuchungszeitraum aufgrund persistierender Beschwerden) und dem Vorliegen eines Acromiontyps III nach Bigliani gibt. Alle Patienten der ACP-Gruppe sowie 4 von 5 Patienten der LA / K-Gruppe, bei denen ein Acromiontyp III röntgenologisch nachgewiesen wurde, brachen die Therapie innerhalb des Nachuntersuchungszeitraums aufgrund einer ausbleibenden subjektiven Beschwerdelinderung ab und wurden nachfolgend im Sinne eines operativen (arthroskopischen) Eingriffs behandelt. Somit ist das Risiko eines Therapieabbruchs laut Odds Ratio Berechnung bei einem Vorhandensein des Acromions Typ III 56-mal höher als beim Typ I oder II. Dass die Morphologie des Acromions ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des IS der Schulter darstellt, wurde durch zahlreiche Studien belegt [3] [71]. Daneben spielt dieser Faktor auch eine entscheidende Rolle in der Effizienz

konservativer Behandlungsmethoden [73] [74]. In Übereinstimmung mit diesen Studien deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass die Acromionmorphologie auch ein prädiktiver Faktor für den Effekt einer konservativen Therapie des IS der Schulter durch eine Injektionsbehandlung durch ACP bzw. LA / K darstellt. Dieser Zusammenhang wurde nach unserer Kenntnis bisher noch nicht publiziert.

In Bezug auf die Limitationen dieser Studie ist anzumerken, dass die Probandenzahl von 58 Patienten mit jeweils 29 Patienten pro Behandlungsgruppe trotz einer Fallzahlberechnung relativ gering ist. Somit ist die statistische Aussagekraft der präsentierten Ergebnisse auch unter diesem Hintergrund zu bewerten. Allerdings ist auch zu betonen, dass die genannte Fallzahl denen vergleichbarer Studien entspricht und somit einen Hinweis auf eine der klinischen Fragestellung angemessene und klinisch umsetzbare Größe darstellt [75]. Unabhängig davon besteht jedoch ein Bedarf an weiteren Studien mit größeren Kohorten, die sich mit der Thematik auseinandersetzen [76]. Eine weitere Schwäche dieser Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, die durch eine Placebo-Injektion bzw. rein physiotherapeutische Behandlung als Vergleich herangezogen werden könnte. Dies würde die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studie verbessern.

Zu dem Studiendesign muss weiterhin angemerkt werden, dass bei der Patientenallokation in die Studiengruppen keine Verblindung durchgeführt wurde. Somit kann ein Bias vor der Behandlungszuteilung („performance bias“) und nach Behandlungszuteilung („detection bzw. observer bias“) nicht ausgeschlossen werden.

Daneben muss betont werden, dass die hier nachgewiesenen therapeutischen Effekte einer ACP-Injektionstherapie lediglich bei Patienten untersucht worden sind, die ein IS der Schulter aufgrund eines Outlet Impingement, eine Bursitis subacromialis und / oder eine leichte bis mittelgradige RM-Tendopathie aufwiesen. Inwieweit die hier dargestellte ACP-Therapie auch eine effektive Behandlungsmaßnahme bei Patienten mit den höhergradigen RM-Tendopathien bzw. RM-Rupturen oder anderen Formen eines primären oder sekundären IS darstellt, bleibt Gegenstand weiterer Studien.

5. Zusammenfassung

In dieser prospektiven Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Therapie mittels ACP-Injektion bei Patienten mit einem IS der Schulter zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven Beschwerdesymptomatik und der klinischen Funktion führt. Gegenüber einer Kontrollgruppe, die mit einer LA / K-Injektion behandelt wurde, zeigten sich generell vergleichbare therapeutische Effekte, wobei in Bezug auf den Parameter Kraft des CS signifikant bessere Werte in der ACP-Gruppe ermittelt werden konnten. Inwieweit dieses statistisch ermittelte Teilergebnis eine klinische Bedeutung bei der Wahl des Therapeutikums bei Injektionsbehandlung von Patienten mit einem IS der Schulter hat, bleibt abzuwarten. Denkbar wäre dahingehend eine Präferenz bei jungen, sportlich aktiven Patienten oder Leistungssportlern, zumal die ACP-Therapie derzeit nicht auf die Liste der Dopingmittel der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) steht. Das in dieser Studie verwendete ACP-Depotpräparat hat gegenüber der konventionellen ACP-Injektionstherapie den Vorteil, dass nur eine einmalige Applikation in den Subacromialraum erforderlich ist. Allerdings stehen diesem Vorteil eine vermehrte Häufigkeit des Auftretens von temporären lokalen Schmerzen nach der Injektion gegenüber. In dieser Studie ließ sich keine Korrelation zwischen den WF-Konzentrationen und dem Alter bzw. Geschlecht der Patienten nachweisen. Ein für den klinischen Alltag wichtiges Ergebnis dieser Studie ist jedoch, dass die Acromionform nach Bigliani einen Einfluss auf die therapeutische Wirksamkeit der subacromialen Injektion mittels ACP oder LA / K hat. Demzufolge besteht der Hinweis, dass diese Therapie beim Vorliegen eines IS der Schulter und gleichzeitigem Nachweis eines Acromiontyp III nur bedingt wirksam ist.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Y. Khan, M. T. Nagy, J. Malal, and M. Waseem, "The painful shoulder: shoulder impingement syndrome.," *Open Orthop. J.*, vol. 7, pp. 347–51, 2013.
- [2] N. Hawi, E. Lioudakis, M. Petri, C. Krettek, and R. Meller, "Tendinopathien an Schulter und Ellenbogen," *Unfallchirurg*, vol. 120, no. 3, pp. 184–191, Mar. 2017.
- [3] C. Garving, S. Jakob, I. Bauer, R. Nadjar, and U. H. Brunner, "Impingement Syndrome of the Shoulder," *Dtsch. Aerzteblatt Online*, Nov. 2017.
- [4] R. Girometti, A. De Candia, M. Sbuelz, F. Toso, C. Zuiani, and M. Bazzocchi, "Morfologia ecografica del tendine sovraspinato in giocatori di basket: Correlazione con i principali modelli patologici di sindrome da impingement secondario in atleti overhead giovani. Esperienza preliminare," *Radiol. Medica*, vol. 111, no. 1, pp. 42–52, Feb. 2006.
- [5] J. Y. Bishop, J. E. Santiago-Torres, N. Rimmke, and D. C. Flanigan, "Smoking predisposes to rotator cuff pathology and shoulder dysfunction: A systematic review," *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, vol. 31, no. 8. W.B. Saunders, pp. 1598–1605, 01-Aug-2015.
- [6] M. E. Mayerhoefer and M. J. Breitensteiner, "Schulterimpingement," *Radiologe*, vol. 44, no. 6, pp. 569–577, Jun. 2004.
- [7] S. Milz, T. Tischer, and A. Buettner, "Molecular composition and pathology of entheses on the medial and lateral epicondyles of the humerus: A structural bases for epicondylitis," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 63, no. 9, pp. 1015–1021, Sep. 2004.
- [8] P. Consigliere, O. Haddo, O. Levy, and G. Sforza, "Subacromial impingement syndrome: management challenges.," *Orthop. Res. Rev.*, vol. 10, pp. 83–91, 2018.
- [9] L. U. Bigliani, R. H. Cofield, and H. Fukuda, "Charles Neer: on the giant of the shoulder.," *J. Shoulder Elb. Surg.*, vol. 18, no. 3, pp. 333–8, 2009.
- [10] L. U. Bigliani and W. N. Levine, "Subacromial impingement syndrome.," *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 79, no. 12, pp. 1854–68, Dec. 1997.
- [11] C. S. Neer, "Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report.," *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 54, no. 1, pp. 41–50, Jan. 1972.
- [12] B. K. Moor, K. Wieser, K. Slankamenac, C. Gerber, and S. Bouaicha, "Relationship of individual scapular anatomy and degenerative rotator cuff tears," *J. Shoulder Elb. Surg.*, vol. 23, no. 4, pp. 536–541, 2014.
- [13] D. S. Morrison, A. D. Frogameni, and P. Woodworth, "Non-operative treatment of subacromial impingement syndrome.," *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 79, no. 5, pp. 732–7, May 1997.
- [14] P. Diehl, H. Gollwitzer, J. Schauwecker, T. Tischer, and L. Gerdesmeyer, "[Conservative treatment of chronic tendinopathies].," *Orthopade*, vol. 43, no. 2, pp. 183–93, Feb. 2014.
- [15] P. C. Vecchio, B. L. Hazleman, and R. H. Kingt, "A DOUBLE-BLIND TRIAL COMPARING SUBACROMIAL METHYLPREDNISOLONE AND LIGNOCAINE IN ACUTE ROTATOR CUFF TENDINITIS," *Br. J. Rheumatol.*, vol. 32, pp. 743–745, 1993.
- [16] J. O. Ho, P. Sawadkar, and V. Mudera, "A review on the use of cell therapy in the treatment of tendon disease and injuries.," *J. Tissue Eng.*, vol. 5, pp. 1–18, 2014.
- [17] C. Errgelet and P. Vavken, "Evidenz in Eigenbluttherapien: PRP, ACP, ACS," *Swiss Sport. Exerc. Med.*, vol. 65, no. 2, pp. 21–25, 2017.

- [18] J. Gleich, S. Milz, and B. Ockert, "Principles of tendon healing at the shoulder and consequences for their treatment: Importance of platelet-rich plasma and regenerative medicine," *Unfallchirurg*, vol. 124, no. 2, pp. 89–95, 21-Feb-2021.
- [19] R. Dhurat and M. Sukesh, "Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective.," *J. Cutan. Aesthet. Surg.*, vol. 7, no. 4, pp. 189–97, 2014.
- [20] E. Anitua, M. Sánchez, and G. Orive, "Delivering growth factors for therapeutics.," *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 29, no. 1, pp. 37–41, Jan. 2008.
- [21] E. Anitua, I. Andia, and B. Ardanza, "Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration.," *Thromb. Haemost.*, vol. 91, no. 1, pp. 4–15, Jan. 2004.
- [22] I. Andia and N. Maffulli, "Use of Platelet-Rich Plasma for Patellar Tendon and Medial Collateral Ligament Injuries: Best Current Clinical Practice," *J. Knee Surg.*, vol. 28, no. 01, pp. 011–018, Jul. 2014.
- [23] D. M. Dohan Ehrenfest, I. Andia, M. A. Zumstein, C.-Q. Zhang, N. R. Pinto, and T. Bielecki, "Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives.," *Muscles. Ligaments Tendons J.*, vol. 4, no. 1, pp. 3–9, Jan. 2014.
- [24] D. M. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, and S. L. Dohan, "Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution," *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology*, vol. 101, no. 3, pp. e37–e44, Mar. 2006.
- [25] A. D. K. Le, L. Enweze, M. R. DeBaun, and J. L. Dragoo, "Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma.," *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.*, vol. 11, no. 4, pp. 624–634, Dec. 2018.
- [26] M. de Mos and A. E. van der Windt, "Can Platelet-Rich Plasma Enhance Tendon Repair?," *Am. J. Sports Med.*, vol. 36, no. 6, pp. 1171–1178, Jun. 2008.
- [27] B. J. Cole, S. T. Seroyer, G. Filardo, S. Bajaj, and L. A. Fortier, "Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going?," *Sports Health*, vol. 2, no. 3, pp. 203–10, May 2010.
- [28] C. Cavallo, G. Filardo, and E. Mariani, "Comparison of Platelet-Rich Plasma Formulations for Cartilage Healing," *J. Bone Jt. Surgery-American Vol.*, vol. 96, no. 5, pp. 423–429, Mar. 2014.
- [29] G. L. Lowery, S. Kulkarni, and A. E. Pennisi, "Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion.," *Bone*, vol. 25, no. 2 Suppl, pp. 47S-50S, Aug. 1999.
- [30] T. Molloy, Y. Wang, and G. Murrell, "The roles of growth factors in tendon and ligament healing.," *Sports Med.*, vol. 33, no. 5, pp. 381–94, 2003.
- [31] R. Ross, J. Glomset, B. Kariya, and L. Harker, "A platelet-dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 71, no. 4, pp. 1207–10, Apr. 1974.
- [32] T. M. Bielecki, T. S. Gazdzik, J. Arendt, T. Szczepanski, W. Król, and T. Wielkoszynski, "Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study.," *J. Bone Joint Surg. Br.*, vol. 89, no. 3, pp. 417–20, Mar. 2007.
- [33] T. E. Foster, B. L. Puskas, B. R. Mandelbaum, M. B. Gerhardt, and S. A. Rodeo, "Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications.," *Am. J. Sports Med.*, vol. 37, no. 11, pp. 2259–72, Nov. 2009.
- [34] P. Nejati, A. Ghahremaninia, F. Naderi, S. Gharibzadeh, and A. Mazaherinezhad, "Treatment of

- Subacromial Impingement Syndrome: Platelet-Rich Plasma or Exercise Therapy? A Randomized Controlled Trial.," *Orthop. J. Sport. Med.*, vol. 5, no. 5, pp. 1–12, May 2017.
- [35] C. H. Jo, J. S. Shin, and Y. G. Lee, "Platelet-Rich Plasma for Arthroscopic Repair of Large to Massive Rotator Cuff Tears," *Am. J. Sports Med.*, vol. 41, no. 10, pp. 2240–2248, Oct. 2013.
- [36] L. von Wehren, F. Blanke, A. Todorov, P. Heisterbach, J. Sailer, and M. Majewski, "The effect of subacromial injections of autologous conditioned plasma versus cortisone for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears," *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.*, vol. 24, no. 12, pp. 3787–3792, Dec. 2016.
- [37] H. Ellmann and G. Gartsman, *Treatment of partial-thickness rotator cuff tears: arthroscopic and mini-open*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993.
- [38] C. R. Constant, C. Gerber, R. J. H. Emery, J. O. Sjøbjerg, F. Gohlke, and P. Boileau, "A review of the Constant score: Modifications and guidelines for its use," *J. Shoulder Elb. Surg.*, vol. 17, no. 2, pp. 355–361, Mar. 2008.
- [39] G. Germann and A. Harth, "Standardisierung und validierung der deutschen Version 2.0 des 'Disability of Arm, Shoulder, Hand' (DASH)-fragebogens zur outcome-messung an der oberen extremität," *Unfallchirurg*, vol. 106, no. 1, pp. 13–19, Jan. 2003.
- [40] J. Godfrey, R. Hamman, S. Lowenstein, K. Briggs, and M. Kocher, "Reliability, validity, and responsiveness of the simple shoulder test: Psychometric properties by age and injury type," *J. Shoulder Elb. Surg.*, vol. 16, no. 3, pp. 260–267, May 2007.
- [41] R. A. Marder, S. H. Kim, J. D. Labson, and J. C. Hunter, "Injection of the subacromial bursa in patients with rotator cuff syndrome: a prospective, randomized study comparing the effectiveness of different routes.," *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 94, no. 16, pp. 1442–7, Aug. 2012.
- [42] L. J. Badcock, M. Lewis, E. M. Hay, R. McCarney, and P. R. Croft, "Chronic shoulder pain in the community: A syndrome of disability or distress?," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 61, no. 2, pp. 128–131, 2002.
- [43] C. Garving, S. Jakob, I. Bauer, R. Nadjar, and U. H. Brunner, "Impingement syndrome of the shoulder," *Dtsch. Arztebl. Int.*, vol. 114, no. 45, pp. 765–776, Nov. 2017.
- [44] K. Akgün, M. Birtane, and Ü. Akarımak, "Is local subacromial corticosteroid injection beneficial in subacromial impingement syndrome?," *Clin. Rheumatol.*, vol. 23, no. 6, pp. 496–500, Dec. 2004.
- [45] B. Arroll and F. Goodyear-Smith, "Corticosteroid injections for painful shoulder: A meta-analysis," *British Journal of General Practice*, vol. 55, no. 512. Royal College of General Practitioners, pp. 224–228, Mar-2005.
- [46] T. Ueno, H. Tsuchiya, M. Mizogami, and K. Takakura, "Local anesthetic failure associated with inflammation: verification of the acidosis mechanism and the hypothetic participation of inflammatory peroxynitrite.," *J. Inflamm. Res.*, vol. 1, pp. 41–8, 2008.
- [47] R. Buchbinder, S. Green, and J. M. Youd, "Corticosteroid injections for shoulder pain," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–62, Jan. 2003.
- [48] B. J. F. Dean, S. L. Franklin, R. J. Murphy, M. K. Javaid, and A. J. Carr, "Glucocorticoids induce specific ion-channel-mediated toxicity in human rotator cuff tendon: a mechanism underpinning the ultimately deleterious effect of steroid injection in tendinopathy?," *Br. J. Sports Med.*, vol. 48, no. 22, pp. 1620–6, Dec. 2014.

- [49] L. Leitner, G. Gruber, B. Lohberger, H. Kaltenecker, A. Leithner, and P. Sadoghi, “[Clinical administration of platelet-rich plasma and growth factors to the musculoskeletal system].,” *Orthopade*, vol. 48, no. 1, pp. 105–116, Jan. 2019.
- [50] S. Sampson, M. Gerhardt, and B. Mandelbaum, “Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review.,” *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.*, vol. 1, no. 3–4, pp. 165–74, Dec. 2008.
- [51] D. Scully and A. Matsakas, “Current Insights into the Potential Misuse of Platelet-based Applications for Doping in Sports.,” *Int. J. Sports Med.*, vol. 40, no. 7, pp. 427–433, Jul. 2019.
- [52] E. Anitua, R. Cugat, and M. Sánchez, “Tendinopathy and its Treatment: the Rationale and Pitfalls in the Clinical Application of PRP,” in *Platelet rich plasma in orthopaedics and sports medicine*, E. Anitua, R. Cugat, and M. Sánchez, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 191–209.
- [53] A. I. Gonçalves, M. T. Rodrigues, and S.-J. Lee, “Understanding the role of growth factors in modulating stem cell tenogenesis.,” *PLoS One*, vol. 8, no. 12, pp. 1–12, 2013.
- [54] R. James, G. Kesturu, G. Balian, and A. B. Chhabra, “Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options.,” *J. Hand Surg. Am.*, vol. 33, no. 1, pp. 102–12, Jan. 2008.
- [55] Y. Yoshikawa and S. O. Abrahamsson, “Dose-related cellular effects of platelet-derived growth factor-BB differ in various types of rabbit tendons in vitro.,” *Acta Orthop. Scand.*, vol. 72, no. 3, pp. 287–92, Jun. 2001.
- [56] T. L. Hebert, X. Wu, and G. Yu, “Culture effects of epidermal growth factor (EGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) on cryopreserved human adipose-derived stromal/stem cell proliferation and adipogenesis.,” *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, vol. 3, no. 7, pp. 553–61, Oct. 2009.
- [57] E. Anitua, I. Andía, and M. Sanchez, “Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture,” *J. Orthop. Res.*, vol. 23, no. 2, pp. 281–286, 2005.
- [58] L. Cipollaro, R. Sahemey, F. Oliva, and N. Maffulli, “Immunohistochemical features of rotator cuff tendinopathy.,” *Br. Med. Bull.*, vol. 130, no. 1, pp. 105–123, 2019.
- [59] P. Sadoghi, B. Lohberger, and B. Aigner, “Effect of platelet-rich plasma on the biologic activity of the human rotator-cuff fibroblasts: A controlled in vitro study,” *J. Orthop. Res.*, vol. 31, no. 8, pp. 1249–1253, Aug. 2013.
- [60] C. C. Prodromos, S. Finkle, A. Prodromos, J. L. Chen, A. Schwartz, and L. Wathen, “Treatment of Rotator Cuff Tears with platelet rich plasma: a prospective study with 2 year follow-up.,” *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 22, no. 1, p. 499, May 2021.
- [61] X.-N. Xiang, J. Deng, Y. Liu, X. Yu, B. Cheng, and H.-C. He, “Conservative treatment of partial-thickness rotator cuff tears and tendinopathy with platelet-rich plasma: a systematic review and meta-analysis,” *Clin. Rehabil.*, vol. 35, no. 12, pp. 1661–1673, Dec. 2021.
- [62] M. S. A. Hamid and S. G. Sazlina, “Platelet-rich plasma for rotator cuff tendinopathy: A systematic review and meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 16, no. 5, pp. 1–16, May 2021.
- [63] A. Shams, M. El-Sayed, O. Gamal, and W. Ewes, “Subacromial injection of autologous platelet-rich plasma versus corticosteroid for the treatment of symptomatic partial rotator cuff tears,” *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*, vol. 26, no. 8, pp. 837–842, Dec. 2016.

- [64] C. H. Jo, S. Y. Lee, K. S. Yoon, S. Oh, and S. Shin, "Allogeneic Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection for the Treatment of Rotator Cuff Disease: A Randomized Controlled Trial.," *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 102, no. 24, pp. 2129–2137, Dec. 2020.
- [65] U. Farkash, E. Avisar, and I. Volk, "First clinical experience with a new injectable recombinant human collagen scaffold combined with autologous platelet-rich plasma for the treatment of lateral epicondylar tendinopathy (tennis elbow)," *J. Shoulder Elb. Surg.*, vol. 28, no. 3, pp. 503–509, Mar. 2019.
- [66] J. J. Willard, J. W. Drexler, and A. Das, "Plant-derived human collagen scaffolds for skin tissue engineering.," *Tissue Eng. Part A*, vol. 19, no. 13–14, pp. 1507–18, Jul. 2013.
- [67] B. Carofino, D. M. Chowaniec, and M. B. McCarthy, "Corticosteroids and Local Anesthetics Decrease Positive Effects of Platelet-Rich Plasma: An In Vitro Study on Human Tendon Cells," *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.*, vol. 28, no. 5, pp. 711–719, May 2012.
- [68] G. Schippinger, F. Prüller, and M. Divjak, "Autologous Platelet-Rich Plasma Preparations: Influence of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Platelet Function.," *Orthop. J. Sport. Med.*, vol. 3, no. 6, pp. 1–6, Jun. 2015.
- [69] S. Pauly, F. Klatte-Schulz, K. Stahnke, M. Scheibel, and B. Wildemann, "The effect of autologous platelet rich plasma on tenocytes of the human rotator cuff.," *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 19, no. 1, p. 422, Nov. 2018.
- [70] A. Sotthibundhu, K. Ekthuwapranee, and P. Govitrapong, "Comparison of melatonin with growth factors in promoting precursor cells proliferation in adult mouse subventricular zone.," *EXCLI J.*, vol. 15, pp. 829–841, 2016.
- [71] M. Balke, C. Schmidt, N. Dedy, M. Banerjee, B. Bouillon, and D. Liem, "Correlation of acromial morphology with impingement syndrome and rotator cuff tears.," *Acta Orthop.*, vol. 84, no. 2, pp. 178–83, Apr. 2013.
- [72] A. McLean and F. Taylor, "Classifications in Brief: Bigliani Classification of Acromial Morphology," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 477, no. 8, pp. 1958–1961, Aug. 2019.
- [73] A. Taheriazam, M. Sadatsafavi, and A. Moayyeri, "Outcome predictors in nonoperative management of newly diagnosed subacromial impingement syndrome: a longitudinal study.," *MedGenMed*, vol. 7, no. 1, p. 63, Feb. 2005.
- [74] J. C. Wang, G. Horner, E. D. Brown, and M. S. Shapiro, "The Relationship Between Acromial Morphology and Conservative Treatment of Patients With Impingement Syndrome," *Orthopedics*, vol. 23, no. 6, pp. 557–559, Jun. 2000.
- [75] S. Kesikburun, A. K. Tan, B. Yılmaz, E. Yaşar, and K. Yazıcıoğlu, "Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Chronic Rotator Cuff Tendinopathy," *Am. J. Sports Med.*, vol. 41, no. 11, pp. 2609–2616, Nov. 2013.
- [76] J. Enneper, "Platelet Rich Plasma in der Orthopädie: State of the Art," *Orthopädie & Rheuma*, vol. 18, no. 6, pp. 33–40, Dec. 2015.

Danksagungen

Prof. Dr. med. Alexander Berth danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, die fachliche Unterstützung, erfahrene Betreuung und konstruktive Kritik.

Prof. Dr. med. Christoph Lohmann danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Orthopädischen Universitätsklinik der Otto-von-Guericke Universität durchgeführt haben zu dürfen, für die Anregung und Motivation.

Bei Frau Prof. Dr. rer. nat. Jessica Bertrand möchte ich mich für die fachliche Unterstützung der Arbeit im Labor und produktiven Ratschläge bedanken.

Prof. Dr. med. Dipl.-Math. Friedemann Awiszus danke ich für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen.

Frau Dr. med. Margit Rudolf sowie den Schwestern der Orthopädischen Ambulanz danke ich für die Hilfe bei der Betreuung der Studienpatienten.

Dem gesamten Team aus MD Reha GmbH, insbesondere Frau Claudia Rieper, möchte ich für die effektive, physiotherapeutische Nachbehandlung danken.

Meinem Ehemann, Jan-Peter Halm, danke ich für die Motivation, Geduld, Ehrlichkeit, das immer ‚offene Ohr‘ und die unendliche Liebe.

Meinen Eltern möchte ich aus ganzem Herzen für den unerschütterlichen Glauben in mich, für die Möglichkeiten, meine Träume ausleben zu können, für die tolle Ausbildung, stete Unterstützung und unheimlich viel Liebe danken.

Darstellung des Bildungsweges

(von Agnieszka Halm-Pozniak, geb. Pozniak)

Schulische Ausbildung

2003 – 2006	Gymnasium I Gymnasiums, Zielona Gora, Polen
2006	Abitur Leistungskurse: Biologie, Chemie, Physik, Französisch

Studium

2006 – 2007	Studium der Humanmedizin Faculté de médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg
2007 – 2013	Studium der Humanmedizin Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Posen, Polen
2011 – 2012	Studium der Humanmedizin, Erasmus-Austauschjahr Klinik für Unfallchirurgie, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
06/2013	Diplom Gesamtnote: gut

Berufliche Ausbildung

10/2013 – 10/2014	Arzt im Praktikum WSM Krankenhaus, Szwajcarska Straße 3 Posen, Polen
06/2015- 08/2018	Assistenzärztin Universitätsklinik für Unfallchirurgie Magdeburg
01/2016-06/2016	ITS Rotation in der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-, und Transplantationschirurgie Magdeburg
09/2018	Assistenzärztin Universitätsklinik für Orthopädie Magdeburg

Praktika

07 – 08/2009	Universitätsklinikum Aintree Hospital Liverpool, England
06 – 07/2012	Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
03 – 06/2013	Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main

Famulaturen

Allgemeinmedizin
'Wigor' Praxis, Zielona Gora, Polen

Innere Medizin
SW Krankenhaus, Zielona Gora, Polen

Notfallmedizin
SW Krankenhaus, Zielona Gora, Polen

Allgemeinchirurgie
SW Krankenhaus, Zielona Gora, Polen

Gynäkologie
SW Krankenhaus, Zielona Gora, Polen

Pädiatrie
SW Krankenhaus, Zielona Gora, Polen

Promotionsarbeit

seit 10/2017	Autologes Conditioniertes Plasma in der Therapie des Impingementsyndroms der Schulter
11/2021	Fertigstellung der Arbeit

Zusatzqualifikationen

02/2016	Grundkurs mit integrierter Einführung im Strahlenschutz
11/2016	Spezialkurs mit integrierter Einführung im Strahlenschutz
04/2018	Aufbaukurs nach AMG für Hauptprüfer und Prüfer
03/2019	AFOR Prüfarztkurs
10/2019	Grund- und Aufbaukurs Sonografie der Säuglingshöften
11/2019	Arthrosonografie Grundkurs Stütz- und Bewegungsapparat

Magdeburg, den 16. November 2021

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Autologes Conditioniertes Plasma in der Therapie des Impingementsyndroms der Schulter

in der Orthopädischen Universitätsklinik mit Unterstützung durch

Prof. Dr. med. Alexander Berth

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind die Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 16. November 2021

Anhang

Anhang 1: Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung Studienteilnehmer

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme von Patienten an der Studie

Klinische Untersuchungen zum Einfluss der PRP- Applikation auf die Therapie des Impingementsyndroms der Schulter

Studienort:

Orthopädische Universitätsklinik
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

Studienleiter:

PD Dr. med. A. Berth
(Alexander.Berth@med.ovgu.de; Tel.: 0391/67 14000)

Studienärzte:

- Frau Agnieszka Halm-Pozniak (Doktorandin, Assistenzärztin)
- Frau Dr. med. M. Rudolf (Fachärztin für Orthopädie und Unfallchirurgie, Oberärztin in der Orthopädischen Ambulanz und im MD-Reha)
- Prof. Dr. med. C. H. Lohmann (Klinikdirektor)

Patienten-Information

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden aufgrund eines Impingementsyndroms (IS) der Schulter zur Weiterbehandlung in die Orthopädische Universitätsklinik Magdeburg überwiesen. Im weiteren Verlauf wurde Ihnen nach einer persönlichen Beratung, einer eingehenden klinischen Untersuchung und der Durchführung bildgebender Untersuchungsverfahren (Röntgen, MRT) eine konservative, nicht-operative Behandlung empfohlen.

In diesem Zusammenhang möchten wir Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Diese klinische Studie wird in der Orthopädischen Universitätsklinik Magdeburg durchgeführt; es sollen insgesamt 29 Patienten daran teilnehmen.

Danach wird bei Ihnen eine gegenwärtig anerkannte und in der Praxis etablierte konservative Therapie des bei Ihnen diagnostizierten IS der Schulter angewendet. Diese beinhaltet am Therapiebeginn eine Injektion von thrombozytenreichem Plasma (plättchenreiches Plasma, PRP) welches aus körpereigenem Vollblut gewonnen wird (siehe nachfolgend weitere Ausführungen) neben begleitenden physiotherapeutischen und physikalischen Anwendungen. Als Beurteilung des Therapieergebnisses werden Ihnen zu verschiedenen Zeiten Fragebögen zur Beantwortung vorgelegt und Sie werden einer die klinische Untersuchung unterzogen.

Wir bitten Sie daher um Ihre Teilnahme an einer Studie, die Herr PD Dr. med. A. Berth (Orthopädische Universitätsklinik) leitet.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an

der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keinerlei Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Studienarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Das bei Ihnen diagnostizierte IS gehört mit bis zu 65 % zu den häufigsten Ursachen von Schmerzen und resultierenden funktionellen Einschränkungen des Funktionsverlustes des Schultergelenkes. Die Literatur berichtet von ca. 10% Betroffenen in der Bevölkerung.

Das IS beschreibt ein Schmerzzustand der Schulter aufgrund einer Beeinträchtigung (Reizung) von Strukturen unterhalb des knöchernen Schulterdaches. Ursache ist eine meist mechanische Irritation von Sehnen der Schulter (Rotatorenmanschette) oder des darüber liegenden Schleimbeutels (Bursa) durch Knochenvorsprünge (Osteophyten, „Acromionsporn“) des Schulterdachs oder Arthrosen des Schultereckgelenkes. Diese führen beim seitlichen Heben des Armes zu einer schmerzhaften Enge zwischen dem knöchernen Schulterdach und dem Oberarmkopf. Die Beschwerden sind oft im vorderen äußeren Schulterbereich lokalisiert und können in den Oberarm ausstrahlen. Unbehandelt kommt es dabei neben den beschriebenen Schmerzen zu degenerativen Veränderungen und Entzündungen der Sehnen die zu Rissen der Sehnen führen können („Rotatorenmanschettenruptur“). Neben diesen mechanisch bedingten Ursachen können auch Erkrankungen der Sehnen selber wie z. B. eine Verkalkung (Syn.: „Kalkschulter“, Tendinitis calcarea), eine schmerzhafte Schultersteife aufgrund einer Schultergelenks-Kapsel-Entzündung oder funktionelle Störungen der Schulter (atypischer Bewegungsablauf, Instabilität) zu einem IS führen.

Die gegenwärtigen nichtoperativen Therapiemöglichkeiten bestehen aus physiotherapeutischen Anwendungen, physikalischen Therapiemaßnahmen und einer adaptierten

Schmerztherapie, z. B. durch die Applikationen von Analgetika, nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) oder verschiedenen lokalen Injektionstechniken mittels LA und oder Kortison.

Eine weitere Behandlungsoption stellt die Applikation von thrombozytenreichem Plasma (plättchenreiches Plasma, PRP) dar, welches mittels eines speziellen Trennverfahrens (Zentrifugation) aus körpereigenem Vollblut gewonnen wird. Dieses PRP hat einen hohen Gehalt an verschiedenen Wachstumsfaktoren, die die Phasen des natürlichen Heilungsprozesses unterstützen. Das Anwendungsspektrum dieser PRP- Injektionen umfasst gegenwärtig verschiedene akute und chronische Pathologien des muskulo-skeletalem Systems wie z. B. Sehnen- und Bandverletzungen, Muskelfaserrissen, Bursitiden, Arthrosen und Tendopathien. In Bezug auf die therapeutische Anwendung der PRP-Applikation im Bereich der Schulter bei Patienten mit einer IS zeigt sich, dass die lokale subacromiale Injektion von PRP zu einer Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung der Schulter führt. Somit stellt die Anwendung von PRP neben den genannten konservativen Behandlungsmaßnahmen eine weitere alternative Therapieoption dar. Allerdings ist die Studienlage zu Fragen der Anwendungsform wie z. B. Anzahl der Injektionen, Dosierung, Applikationsort des PRP sowie Dauer und Ausmaß des therapeutischen Effektes gering und inhomogen.

Das Ziel der geplanten klinischen Studie ist es daher, die klinischen Effekte einer subacromialen PRP-Applikation bei Patienten mit einem IS der Schulter zu genauer zu untersuchen.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?

Im Rahmen der Studie erhalten Sie neben einer standardisierten etablierten konservativen Therapie (Krankengymnastik, Physikalische Therapie) am Therapiebeginn eine einmalige subacromiale Injektion von PRP (ACP® Tendo, Fa. Arthrex).

Die subjektiven und funktionellen Ergebnisse werden vor Therapiebeginn und nach 6 Wochen, 3 und 6 Monaten durch eine Befragung und eine klinische Untersuchung ermittelt. Zusätzlich wird das gewonnene PRP laborchemisch auf den Konzentrationsgehalt an Blutplättchen (Thrombozyten und Wachstumsfaktoren) untersucht.

Die erwähnten Untersuchungen finden im Rahmen der allgemeinen Nachsorge nach der Therapie statt und stellen somit keine zusätzlichen studienbedingten Untersuchungen dar.

Schema des therapeutischen Behandlungsablaufs

- 1-malige PRP (ACP) -Injektionen mit anschließender
- 2 Monate andauernder standardisierter physiotherapeutischer Nachbehandlung im MD-Reha-Zentrum Magdeburg

Schema der PRP (ACP) Gewinnung und Injektion

1. Blutentnahme aus einer Armvene
2. Trennverfahren (Zentrifugation) des Blutes zur Gewinnung von konzentrierten körpereigenen Wachstumsfaktoren
3. Injektion der körpereigenen Wirkstoffe in die Schulter (Subacromialraum)





Abbildung: Durchführung der ACP-Therapie: Für die Präparation von ACP

werden 10 ml Blut aus einer Armvene entnommen (a), bei 1500 U/min in einer speziellen Doppel-Lumenspritze zentrifugiert (b) und der helle, wachstumsfaktorreiche Überstand in die innen liegende Spritze aufgezogen (c), damit die subacromiale ACP-Injektion erfolgen kann (d).

Schema der geplanten klinischen Nachuntersuchung

1 Monate, 3 Monate, 6 Monate nach der Therapie

Allgemeine Komplikationen während und nach der Behandlung

- Nebenwirkungen der Injektion wie z. B. Reizerscheinungen, Druck- und Spannungsgefühl nach Injektion,
- Hämatom nach Blutentnahme aus der Vene
- Infektionen nach Einspritzen oder Blutentnahme trotz Einhaltung der Hygiene und Sterilitätsvorschriften
- Beschwerdepersistenz des IS trotz der Therapie, ggf. Überprüfung einer operativen Therapiemaßnahme

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Die bisherige Studienlage der PRP-Applikation im Bereich der Schulter deutet darauf hin, dass die lokale PRP-Applikation bei Patienten mit einem IS der Schulter neben den genannten etablierten konservativen Behandlungsmaßnahmen eine weitere effektive, sinnvolle und sichere Therapieoption darstellt. Insgesamt sollen die Ergebnisse dieser Studie dazu beitragen, ein optimiertes Protokoll für die Therapie des IS der Schulter zu finden. Der studienbedingte Erkenntniszugewinn ermöglicht eine verbesserte und differenzierte Indikation zur konservativen Behandlung des IS der Schulter. Dieses stellt eine Verbesserung der bisherigen Behandlungsergebnisse dieses Krankheitsbildes dar und würde demzufolge potenziell auch Ihnen zugutekommen würde.

4. Gibt es Risiken, wenn ich mich für die Teilnahme an der Studie entscheide?

Es sind bei Teilnahme an der Studie keine zusätzlichen studienbedingten Risiken und Belastungen zu erwarten. Die Röntgen Aufnahmen der Schulter und die MRT-Aufnahmen gehören zur Standard Diagnostik bei der Diagnostik des IS der Schulter. Somit besteht für Sie bei der Teilnahme an der Studie keine zusätzliche, studienbedingte Strahlenexposition.

Die lokale Injektion von PRP-Applikation in die Schulter ist ein zugelassenes und in der klinischen Praxis etabliertes und häufig angewendetes Therapieverfahren. Die möglichen Nebenwirkungen bei der lokalen Weichteil-Injektion basieren auf bisherige Anwendungsbeobachtungen. Es können nach lokalen Injektionen neben einer leichten lokalen Weichteilschwellung auch leichte bis moderate Schmerzen und ein Druckgefühl an der Injektionsstelle vorkommen. Eine seltene Komplikation nach einer Injektion kann eine Infektion (Entzündung) sein. Bei Beachtung der allgemeinen Kriterien zur Durchführung einer Weichteilinjektion unter aseptischen (keimfreien) Bedingungen ist das Auftreten einer solchen Komplikation äußerst selten.

5. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen Ihnen keine zusätzlichen Kosten.

6. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie überdenken.

7. Kann meine Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig beendet werden?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

8. Was geschieht mit meinen Daten und den MRT – Aufnahmen und Röntgen - Aufnahmen? (Datenschutz – Datenerfassung)

Ihre im Rahmen dieser klinischen Studie erhobenen personen- und studienbezogenen Daten und Gesundheit- bzw. Krankheitsdaten, sowie die Ergebnisse der im Rahmen der Versuchsteilnahme erfolgten Untersuchungen und Behandlungen werden im Falle Ihrer Studienteilnahme zu diesem Zweck wie folgt verarbeitet:

Die MRT - Aufnahmen und Röntgen – Aufnahmen werden nach Abschluss der Studie pseudonymisiert 10 Jahre aufbewahrt. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden ebenfalls in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern dass Ihre Identität durch eine Codierung anhand von Buchstaben und Zahlen erfolgt.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Die Daten werden gemäß der gesetzlichen Aufbewahrungsfrist (10 Jahre) anonymisiert archiviert und danach vernichtet bzw. gelöscht.

Wir bitten um Ihr Einverständnis, dass die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse wissenschaftlich publiziert werden können. Dies geschieht jedoch ausschließlich in einer anonymisierten und zusammengefassten Form, sodass keinerlei Rückschlüsse an Ihre Person oder Daten möglich sind.

Wir bitten um Ihr Einverständnis, dass die Daten im Bedarfsfall zum Zwecke einer Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie in einer verschlüsselten Form auch an die Ethik-Kommission weitergeben dürfen.

Es wird gewährleistet, dass die personenbezogenen Daten nicht für Dritte zugänglich gemacht werden. Sie können jederzeit einer Weiterverarbeitung der Daten widersprechen.

Die persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und der ärztlichen Schweigepflicht.

9. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit den auf Seite 1 genannten Studienärzten.

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten klinischen Studie freiwillig teilzunehmen.

Name des Patienten in Druckbuchstaben

Datum Unterschrift des Patienten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt. Die Fragen des Patienten habe ich beantwortet.

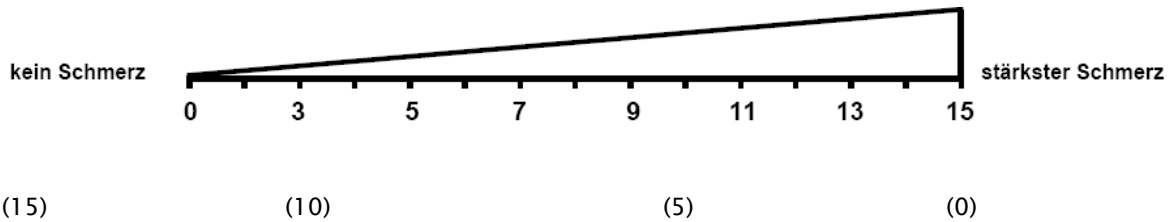
Name des Studienarztes / der Studienärztin in Druckbuchstaben

Datum Unterschrift des aufklärenden Studienarztes / der Studienärztin

Anhang 2: Constant-Score

1. Schmerz

Bitte kreuzen Sie die durchschnittliche Stärke Ihrer Schmerzen während der letzten Woche in der Schulter an:



2. Beruf

Bitte kreuzen Sie für die behandelte Schulter an, ob Sie durch deren Einsetzbarkeit bzw. Schmerzen bei den Tätigkeiten in Ihrem Beruf eingeschränkt sind (Sollten Sie nicht berufstätig sein, dann treffen Sie bitte Die Angaben entsprechend Ihren Haupttätigkeiten des Alltags).

- a. nicht eingeschränkt (4)
- b. weniger als zur Hälfte eingeschränkt (3)
- c. zur Hälfte eingeschränkt (2)
- d. mehr als zur Hälfte eingeschränkt (1)
- e. vollständig eingeschränkt (0)

3. Freizeit

Bitte kreuzen Sie für die operierte Schulter an, ob Sie durch deren Einsetzbarkeit bzw. Schmerzen bei den Aktivitäten in Ihrer Freizeit (Hobby, Sport, Garten etc.) eingeschränkt sind.

- a. nicht eingeschränkt (4)
- b. weniger als zur Hälfte eingeschränkt (3)
- c. zur Hälfte eingeschränkt (2)
- d. mehr als zur Hälfte eingeschränkt (1)
- e. vollständig eingeschränkt (0)

4. Arbeitshöhe

Kreuzen Sie bitte an, bis zu welcher Höhe Sie Tätigkeiten verrichten können, ohne eingeschränkt zu sein oder Schmerzen empfinden.

Tätigkeiten (wie z. B. Wäsche auf die Leine zu hängen) sind möglich bis einschließlich.

- a. Gürtelhöhe (2)
- b. Brusthöhe (4)
- c. Nackenhöhe (6)
- d. Scheitelhöhe (8)
- e. über den Kopf (10)

5. Schlaf

Kreuzen Sie bitte an, ob Sie in Ihrem **Schlaf** durch Schmerzen in der Schulter gestört sind.

- a. nicht gestört (2)
- b. gelegentliches Aufwachen (1)
- c. regelmäßiges Aufwachen (0)

6. Schmerzfrees Heben des Armes nach vorne



0 - 30°

31 - 60°

61 - 90°

91 - 100°

121 - 150°

>150°



(0)

(2)

(4)

(6)

(8)

(10)

7. Schmerzfreies seitliches Anheben des Armes



0 - 30°

31 - 60°

61 - 90°

91 - 100°

121 - 150°

>150°



(0)

(2)

(4)

(6)

(8)

(10)

8. Schmerzfreie Innendrehung hinter dem Körper



bis Taschen-
beginn

bis unter
Gürtel

Gürtel

über Gürtel

zwischen
Schulterblätter



(0)

(2)

(4)

(6)

(8)

(10)

9. Schmerzfreie Außenrotation



- rechts
- links

Hand im Nacken
Ellenbogen
vorne

(2)



- rechts
- links

Hand auf Scheitel
Ellenbogen
vorne

(2)



- rechts
- links

Hand im Nacken
Ellenbogen
seitlich

(2)



- rechts
- links

Hand auf Scheitel
Ellenbogen
seitlich

(2)



- rechts
- links

Hand über
Kopf

(2)

Keine der Bewegungen ist
schmerzfrei möglich!

- rechts
- links

(0)

10. Kraftmessung

Zur Kraftmessung füllen Sie bitte eine Tasche mit Gewichten z. B. 1 Liter Tetra-Pak-Tüten (Milch, Saft), 1 Liter Plastikflaschen, 1 kg Zucker oder Mehl und halten Sie diese in der unten abgebildeten Stellung für 5 Sekunden. Geben Sie dann an, wieviel kg Sie halten können.



Arm im rechten Winkel vom Körper abspitzen und ihn leicht vor den Körper halten

Gewicht: _____ kg

- (1) 0 - 1 kg (5) 2 - 3 kg (9) 4 - 5 kg (13) 6 - 7 kg
- (17) 8 - 9 kg (21) 10 - 11 kg (25) 12 kg und mehr

Constant Score total (max.. 100): _____ Punkte

Constant Score gewichtet: _____ Punkte

Alters- und Geschlechtswichtung

Jahre	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	91 - 100
m	98	93	92	90	83	75	66	56
w	97	90	80	73	70	69	64	52

Anhang 3: DASH-Score

Anleitung

Dieser Fragebogen beschäftigt sich sowohl mit Ihren Beschwerden als auch mit Ihren Fähigkeiten, bestimmte Tätigkeiten auszuführen.

Bitte beantworten Sie **alle** Fragen gemäss Ihrem Zustand in der vergangenen Woche, indem Sie einfach das entsprechende Kästchen ankreuzen.

Wenn Sie in der vergangenen Woche keine Gelegenheit gehabt haben, eine der unten aufgeführten Tätigkeiten durchzuführen, so wählen Sie die Antwort aus, die Ihrer Meinung nach **am ehesten** zutreffen würde.

Es ist **nicht entscheidend, mit welcher Hand Sie diese Tätigkeiten ausüben**. Antworten Sie Ihrer Fähigkeit entsprechend, ungeachtet, wie Sie diese Aufgaben durchführen konnten.

	Keine Schwierigkeiten (1)	Geringe Schwierigkeiten (2)	Mässige Schwierigkeiten (3)	Erhebliche Schwierigkeiten (4)	Nicht möglich (5)
1. Ein neues oder fest verschlossenes Glas öffnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Schreiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Einen Schlüssel umdrehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Eine Mahlzeit zubereiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Eine schwere Tür aufstossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Einen Gegenstand über Kopfhöhe auf ein Regal stellen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Schwere Hausarbeiten (z.B. Wände abwaschen, Boden putzen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Garten- oder Hofarbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Betten machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Eine Einkaufstasche oder einen Aktenkoffer tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Einen schweren Gegenstand tragen (über 5Kg)
12. Eine Glühbirne über Ihrem Kopf auswechseln
13. Ihre Haare waschen oder föhnen

Keine Schwierigkeiten (1)	Geringe Schwierigkeiten (2)	Mässige Schwierigkeiten (3)	Erhebliche Schwierigkeiten (4)	Nicht möglich (5)
------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------	----------------------

14. Ihren Rücken waschen
15. Einen Pullover anziehen
16. Ein Messer benutzen, um Lebensmittel zu schneiden
17. Freizeitaktivitäten, die wenig körperliche Anstrengung verlangen (z.B. Karten spielen, stricken, u.s.w.)
18. Freizeitaktivitäten, bei denen auf Ihren Arm, Schulter oder Hand Druck oder Stoss ausgeübt wird (z.B. Golf, Hämmern, Tennis, u.s.w.)
19. Freizeitaktivitäten, bei denen Sie Ihren Arm frei bewegen (z. B. Badminton, Frisbee)
20. Mit Fortbewegungsmitteln zurechtkommen (um von einem Platz zum anderen zu gelangen)
21. Sexuelle Aktivität

22 In welchem Ausmass haben Ihre Schulter-, Arm- oder Handprobleme Ihre normalen sozialen Aktivitäten mit Familie, Freunden, Nachbarn oder anderen Gruppen während der vergangenen Woche beeinträchtigt? *(Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an)*

Überhaupt nicht (1) **Ein wenig (2)** **Mässig (3)** **Ziemlich (4)** **Sehr (5)**

23 Waren Sie in der vergangenen Woche durch Ihre Schulter-, Arm oder Handprobleme in Ihrer Arbeit oder anderen alltäglichen Aktivitäten eingeschränkt? *(Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an)*

Überhaupt nicht eingeschränkt (1)	Ein wenig ein- geschränkt (2)	Mässig eingeschränkt (3)	Sehr eingeschränkt (4)	Nicht möglich (5)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte schätzen Sie die Schwere der folgenden Beschwerden während der letzten Woche ein *(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das entsprechende Kästchen an)*

	Keine (1)	Leichte (2)	Mässige (3)	Starke (4)	Sehr starke (5)
Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schmerzen in Schulter, Arm oder Hand während der Ausführung einer bestimmten Tätigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kribbeln(Nadelstiche) in Schulter, Arm oder Hand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwächegefühl in Schulter, Arm oder Hand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Steifheit in Schulter, Arm oder Hand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

29 Wie gross waren Ihre Schlafstörungen in der letzten Woche aufgrund von Schmerzen im Schulter-, Arm- oder Handbereich? *(Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an)*

Keine Schwierigkeiten (1)	Geringe Schwie- rigkeiten (2)	Mässige Schwierigkeiten (3)	Erhebliche Schwierigkeiten (4)	Nicht möglich (5)
---------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

30 Aufgrund meiner Probleme im Schulter-, Arm- oder Handbereich empfinde ich meine Fähigkeiten als eingeschränkt, ich habe weniger Selbstvertrauen oder ich fühle, dass ich mich weniger nützlich machen kann. *Bitte kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an*)

Stimme überhaupt nicht zu
(1)

Stimme nicht zu
(2)

Weder Zustimmung noch Ablehnung
(3)

Stimme zu
(4)

Stimme sehr zu
(5)

Σ (Frage 1 - 30) - 30 =

1,2

Anhang 4: Simple Shoulder Test

Fragen des Simple Shoulder Tests		ja	nein
1.	Haben Sie Schmerzen bei anliegendem Arm?		
2.	Können Sie problemlos schlafen?		
3.	Erreichen Sie Ihre Lendenwirbelsäule, um ein Hemd mit der betroffenen Hand in die Hose zu stecken?		
4.	Können Sie Ihre Hände hinter dem Kopf verschränken?		
5.	Können Sie mit gestrecktem Arm eine Münze auf einen Regalboden in Schulterhöhe legen?		
6.	Können Sie ein Gewicht von ½ kg mit gestrecktem Arm auf Schulterhöhe anheben?		
7.	Können Sie ein Gewicht von 4 kg mit gestrecktem Arm über Kopf hochheben?		
8.	Können Sie eine Einkaufstüte (Gewicht 9 kg) seitlich tragen?		
9.	Können Sie einen Ball unter Schulterhöhe schleudern (ca. 9m weit)?		
10.	Können Sie einen Ball über Schulterhöhe werfen (ca. 18m weit)?		
11.	Können Sie das Schulterblatt der nicht betroffenen Schulter waschen?		
12.	Können Sie mit der betroffenen Schulter Ihrer Berufs- bzw. Alltags-Tätigkeit vollschichtig nachgehen?		

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Herrn PD Dr. Berth
Orthopädische Universitätsklinik
Universitätsklinikum A. ö. R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Datum
28.10.2017

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr.Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Unser Zeichen: 141/17

Klinische Untersuchungen zum Einfluss der PRP-Applikation auf die Therapie des Impingementsyndroms (IS) der Schulter

Sehr geehrter Herr PD Dr. Berth,
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

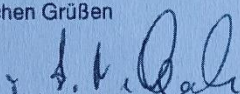
die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.
Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen


(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik - Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

THERAPIEPLAN

Diagnose: *Impingementsyndrom*

1.-2. Woche

- Bewegungsschiene in angegebenen Bewegungsgraden
- Manuelle Lymphdrainage
- aktive Bewegungstherapie im erlaubten Bewegungsmaß für Finger, Hand, Ellenbogen und Schultergelenk
- passive Bewegungstherapie im erlaubten Bewegungsmaß
- Übungen gegen Widerstand für Finger, Hand- und Ellenbogengelenk
- Spannungsübungen für Oberarm- und Schultermuskulatur
- Anbahnen von PNF-Mustern für Unterarm- und Handmuskulatur
- allgemeine Gymnastik für beide Schultergelenke mit und ohne Geräte
- allgemeines Fitnessprogramm zur Kreislaufstabilisation
- Kryotherapie
- MT-Gelenkspieltechniken, MT für ZTÜ/HWS
- Ergotherapie

3.-4. Woche

- Muskelstimulation für Unter- und Oberarmmuskulatur
- Steigerung der aktiven Bewegungstherapie für Finger, Hand- und Ellenbogengelenke zur Förderung der Beweglichkeit
- Steigerung der Widerstände bei Übungsbehandlung für Finger, Hand, Unter- und Oberarmmuskulatur sowie Schultermuskulatur
- Übungen mit kleinen Geräten (Schwamm, Ball, Therapiekeule)
- Oberkörperergometer
- allgemeines Fitnessprogramm
- Kryotherapie
- Massage für Schulter-/Nackentmuskulatur
- Anbahnen von PNF-Mustern für Schultergürtel, gesamte Armmuskulatur
- MT-Gelenkspieltechniken, MT für ZTÜ/HWS
- Ergotherapie

4.-6. Woche

- Allgemeines Fitnessprogramm
- Übungsprogramm für Schulterbeweglichkeit mit Geräten (Stab, Keule, Ball)
- MT-Gelenkspieltechniken, MT für ZTÜ/HWS
- Zugseilprogramm, Therapiebandprogramm
- Muskelstimulation der Oberarmmuskulatur
- Schulen von Gebrauchsbewegungen
- PNF-Techniken, alle Diagonalen
- Massage für Schulter-/Nackentmuskulatur

7.-10. Woche

- Übungen mit Geräten (Hanteln, Medizinball)
- Schulen von Gebrauchsbewegungen
- Therapeutisches Schwimmen
- Dehnungsübungen für gesamte Schultermuskulatur
- Steigerung der PNF-Techniken