

Aus dem
CharitéCentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Perka

Habilitationsschrift

Strukturelle Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit und Funktionseinschränkungen nach Achillessehnenruptur

Eine Analyse der Achillessehnennaht mit dem Dresdener Instrument

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Orthopädie und Unfallchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Sebastian Manegold

Eingereicht: April 2019

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. Stefan Rammelt, Dresden

2. Gutachter: Frau Prof. Dr. Sabine Ochman, Münster

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | II |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Funktionelle Anatomie der Muskel-Sehnen-Einheit | 1 |
| 1.2 Achillessehnenruptur und Therapieoptionen..... | 5 |
| 1.3 Wo stehen wir heute?..... | 10 |
| 1.4 Zielsetzung der Habilitationsschrift | 12 |
| 2. Ergebnisse | 14 |
| 2.1 Komplikationsrate nach minimal-invasiver Achillessehnennaht | 14 |
| 2.2 Strukturelle Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit | 23 |
| 2.3 Veränderte biomechanische Sehnenqualitäten nach Achillessehnenruptur | 29 |
| 2.4 Einfluss der Mobilisation in der Frühphase der Rehabilitation..... | 38 |
| 2.5 Analyse der Matrixproteine sowie der Sehnenstruktur | 47 |
| 3. Diskussion..... | 63 |
| 3.1 Die minimal-invasive Achillessehnennaht..... | 63 |
| 3.2 Die strukturelle und funktionelle Narbe des Triceps surae | 65 |
| 3.3 Die Nachbehandlung..... | 72 |
| 3.4 Der Faktor X: Perspektiven zur Modulation der Sehnenheilung..... | 74 |
| 4. Zusammenfassung und Ausblick..... | 78 |
| 5. Literaturverzeichnis | 80 |
| 6. Danksagung | 91 |
| 7. Eidesstattliche Erklärung..... | 92 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| Abb. | Abbildung |
| AOFAS | American Orthopedic Foot and Ankle Society |
| ATRS | Achilles Tendon Rupture Score |
| AT | Achilles Tendon |
| ATR | Achilles Tendon Rupture |
| bFGF | basic Fibroblast Growth Factor |
| BMP-12 | Bone Morphogenetic Protein 12 |
| COL1A1 | Gen von Alpha-1-Typ-I-Kollagen |
| COL3A1 | Gen von Alpha-1-Typ-III-Kollagen |
| CR | Conventional Rehabilitation |
| DI | Dresdener Instrument |
| EFR | Early Functional Rehabilitation |
| EMG | Elektromyogramm |
| EZM | extrazelluläre Matrix |
| FU | Follow-Up |
| IGF-1 | Insulin-like Growth Factor |
| IL | Interleukin |
| INJ | Injured Side |
| MCC | Maximum Calf Circumference |
| MMP | Matrix-Metalloproteinase |
| MVIC | Maximal Voluntary Isometric Contraction |
| OSG | oberes Sprunggelenk |
| PDGF | Platelet-derived Growth Factor |
| PDS | Polydioxanon Sutures |
| PROM | Patient Reported Outcome Measures |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| TGF- β | Transforming Growth Factor |
| TIMP | Tissue Inhibitor of Metalloproteinase |
| VAS | visuelle Analog-Skala |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |

1. Einleitung

1.1 Funktionelle Anatomie der Muskel-Sehnen-Einheit

Der Gastrocnemius-Soleus-Komplex (Triceps surae nach Internationaler Anatomischer Terminologie) bildet mit seiner gemeinsamen Sehne, der Achillessehne, eine funktionelle Einheit, die sowohl statische als auch dynamische Aufgaben bei der Fortbewegung erfüllt (1-3). Lange galt das kraftvolle Abstoßen des Körpers vom Untergrund bei der Vorwärtsbewegung in der Ebene als Hauptfunktion des Triceps surae (4). Diese „*push-off*“-Theorie muss nach Ansicht von Honeine und Kollegen neu diskutiert werden. Ihren Untersuchungen zufolge, ist die Hauptaufgabe des Triceps surae vor allem in der stabilisierenden Funktion des Sprunggelenks beim Gang in der Ebene zu suchen (5). Unbestritten ist hingegen, dass der Triceps surae als Muskelkomplex bei der Generierung des plantaren Drehmoments im oberen Sprunggelenk mit 70-90 % hauptverantwortlich beteiligt ist (1,6,7). Zwar unterstützen als agonistische Muskulatur sowohl die tiefen Flexoren (Mm. flexores digitorum longus et flexor hallucis longus, M. tibialis posterior) als auch die dorsal der Sprunggelenkachse verlaufende Peronealmuskulatur die Plantarflexion, ihr Anteil am Gesamtdrehmoment ist hingegen gering (1). Die Gründe hierfür liegen vereinfacht in dem physikalischen Hebelgesetz (Kraft x Kraftarm = Last x Lastarm). Zum einen kann das vergleichsweise kleinere Muskelvolumen der tiefen Flexoren (8) nur eine geringere Kraft generieren und zum anderen ist ihr Kraftarm (Abstand Sehnenverlauf - Rotationsachse des oberen Sprunggelenks) im Vergleich zu dem der Achillessehne verkürzt. Das mathematische Produkt aus den beiden Faktoren Kraft F und Kraftarm h ist zwangsläufig geringer (entspricht dem Drehmoment M ; $M = h \times F$ in Nm).

Aus dieser physikalischen Berechnung wird die Bedeutung der Gastrocnemius-Soleus-Muskulatur für die statische Haltefunktion als auch den dynamischen Abstoß (Propulsion) deutlich und warum eine posttraumatische Muskelatrophie nach Achillessehnenruptur gravierende funktionelle Defizite zur Folge haben kann. Dies gilt insbesondere für den M. soleus, der im Vergleich zum M. gastrocnemius doppelt so viel plantare Flexionskraft generieren kann (1,3,7), aber „verhängnisvollerweise“ nach Achillessehnenruptur mehr von einer Atrophie betroffen ist (1,9-11). Begründet wird dies mit der Tatsache, dass der M. soleus vor allem aus langsam kontrahierenden, ausdauernden Typ-1 Muskelfasern besteht (12-15), die anfälliger für eine Atrophie nach Verletzung oder Denervierung sind (16).

Der mediale und der laterale Muskelbauch des Gastrocnemius laufen nach distal als Aponeurose aus, die sich auf Höhe Unterschenkelmitte mit der Aponeurose des M. soleus zur

Achillessehne verbindet (2,3). Die Achillessehne gilt mit einer mittleren Breite von 7 cm auf Höhe der Aponeurose, ca. 2 cm im Bereich der Sehnentaille sowie ihrem rund 4 cm breiten Sehnenansatz am posterosuperioren Calcaneus als die kräftigste Sehne des menschlichen Körpers (2,3,10,17). Darüberhinaus wird sie als die längste Sehne beschrieben, wobei die Längenangaben je nach Messpunkten zwischen 11 cm und 26 cm variieren (2,10,18) und die längere, jedoch inkonstant vorkommende Sehne des M. plantaris longus (Sehnenlänge 30-39 cm) (19,20) außer acht gelassen wird. Während ihres Verlaufes von der Aponeurose bis zum Insertionspunkt drehen sich die Sehnenfasern des Triceps surae um 90° und nehmen so einen spiralförmigen Verlauf (1,18). Diese Sehnentorsion bewirkt ähnlich einem gewrungenem Handtuch eine höhere mechanische Belastbarkeit (2), führt aber andererseits zu einer Stresskonzentration mit Ausbildung einer minder perfundierten Sehnentaille, so dass hier, ca. 2-7 cm oberhalb der calcanearen Insertionsstelle, eine Prädilektionsstelle für Achillessehnenrupturen entsteht (3,18,21-23).

Obwohl die Sehne zu ca. 70 % aus Wasser besteht, ist der strukturelle Aufbau der Sehne perfekt an die biomechanischen Anforderungen des Gewebes angepasst (24,25). Die Trockenmasse der Sehne enthält 65-80 % Kollagen Typ I, welches als Bestandteil der extrazellulären Matrix (EZM) die Tenozyten umgibt (24,26-29). Die Sehne besteht im Wesentlichen aus dicht ineinander gebündelten Kollagenfasern, die sich charakteristisch in hierarchisch ansteigenden Bündeln organisieren (siehe Abbildung 1) (30). Die kleinste strukturelle Einheit bildet dabei das Tropokollagen, eine Tripelhelix aus Aminosäureketten, die sich miteinander zu wasserunlöslichen Kollagenmolekülen vereinen, die wiederum sich zu Kollagenfibrillen zusammenschließen (25,31). Mehrere Fibrillen bilden zusammen eine Kollagenfaser, die sich untereinander zu einem Primärbündel (Subfaszikel) binden. Mehrere Primärbündel vereinen sich zu einem Sekundärbündel (Faszikel), die wiederum Bestandteile eines Tertiärbündels sind. Ein Endotenon umgibt die einzelnen Bündel und fasst sie so zu einer Einheit zusammen. Mehrere Tertiärbündel bilden schließlich die Sehne, die von einem gefäßreichen und innervierten Epitenon umgeben wird (25,32). Das Epitenon wird oberflächlich vom Paratenon ummantelt, einer lockeren, bindegewebigen Faszienhülle aus Kollagen Typ I und Typ III, die Synovialzellen enthält, und so die Reibung der Sehne verringert (25,33).

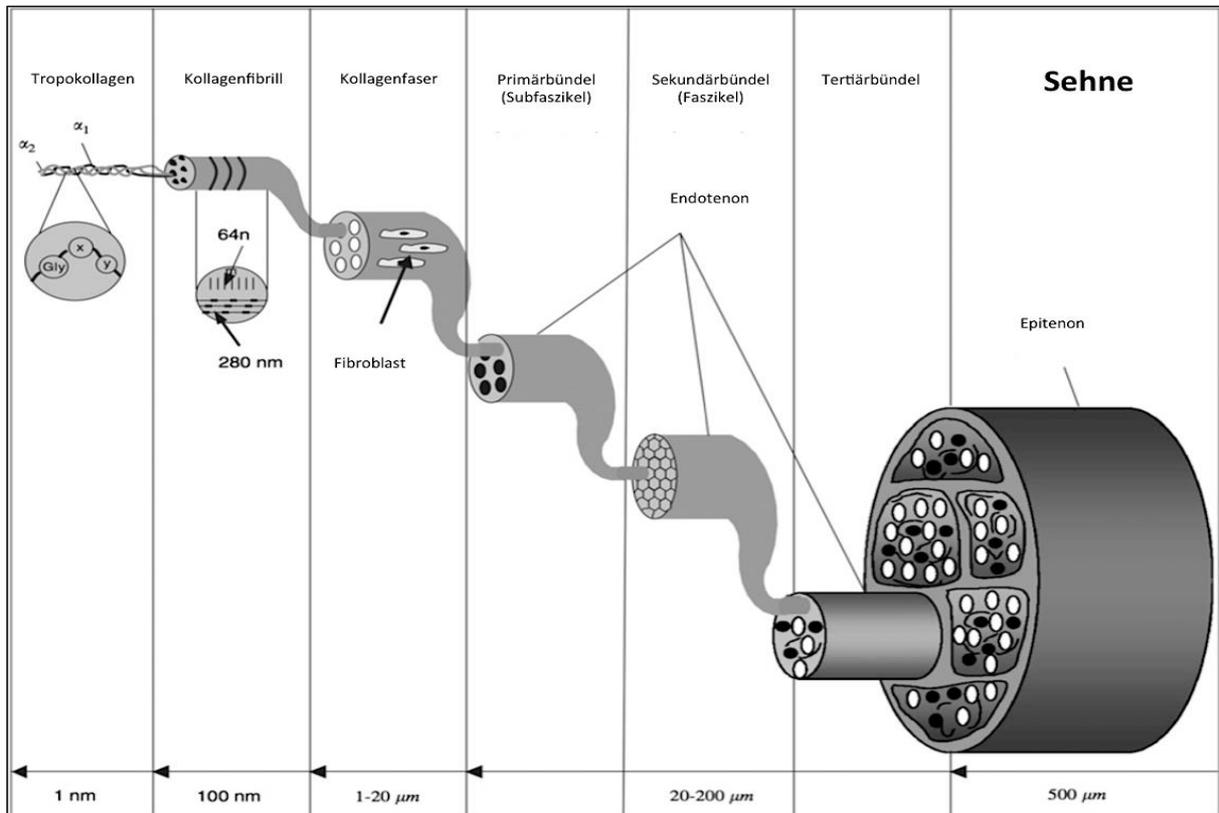


Abbildung 1: Struktureller Aufbau der Sehne modifiziert nach Galloway et al. (30).

Zwischen den in Bündeln organisierten Kollagenfasern befindet sich die Grundsubstanz und die darin länglich aneinander angeordneten Tenozyten (Fibroblasten), die das Kollagen und die anderen Bestandteile der extrazellulären Matrix (EZM) synthetisieren (24,29,32,34). Die extrazelluläre Matrix ist, vereinfacht gesagt, eine zwischen den Tenozyten liegende Interzellularsubstanz, die aus den Kollagenfasern (Kollagen Typ I) und einer Grundsubstanz besteht. Die Grundsubstanz enthält Glykosaminoglykane, Glykoproteine und eng vernetzte Proteoglykane, die extrazelluläres Wasser binden und dadurch die umgebenden Kollagenfasern stabilisieren (35). Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Grundsubstanz ist das Strukturprotein Elastin, welches zwar nur 1 % der Trockenmasse ausmacht, jedoch für die Elastizität des Sehngewebes sorgt (29).

Bei der Kraftübertragung einer muskulären Kontraktion auf den Knochen spielt die Sehne mit ihren biomechanischen Eigenschaften eine elementare Rolle. Dabei dient die intakte Sehne nicht nur der reinen Kraftübertragung, sondern sie kann infolge ihrer Dehnbarkeit auch Belastungsspitzen am Knochen abfangen, die durch Muskelkontraktionen zwangsläufig entstehen würden. Darüberhinaus speichert sie die aufgenommene Energie und gibt diese als kinetische Energie wieder frei (25,36).

Spannungs-Dehnungs-Kurven (siehe Abbildung 2) zeigen allerdings, dass die Dehnbarkeit der Sehne nicht unbegrenzt ist. Im Ruhezustand haben die Kollagenfasern eine gewellte Struktur (37). Unter einer eintretenden, mechanischen Belastung verlieren die Kollagenfasern zunächst ihre wellenförmige Struktur, so dass im Vergleich zur Sehnendehnung (englisch *strain*: Dehnung $\epsilon = \text{Längenänderung } \Delta L / \text{Ursprungslänge } L_0$) lediglich eine geringe Spannungszunahme (englisch *stress*: mechanische Spannung $\sigma = \text{Kraft} / \text{Fläche}$ in N/mm^2) eintritt (38,39). Haben sich die Kollagenfasern vollständig gestreckt, ist dieser Kompensationsmechanismus erschöpft. Ab einer Dehnung von 2 % kommt es unter fortgesetzter Belastung zu einem linearen Anstieg von Spannung und Dehnung (25). Ursächlich wird hierfür ein intra- und intermolekulares Ausrichten (Gleiten) der helikalen Struktur des Tropokollagens angenommen (40). Bis zu einer Sehnendehnung von 3-4 % können die elastischen Rückstellkräfte der Sehne die ursprüngliche Sehnenlänge wiederherstellen bevor Faserrupturen mikroskopisch sichtbar werden (41). Die maximale Dehnung der Sehne ist bei einer Längenzunahme von 8-10 % erreicht: es kommt zur kompletten Sehnenruptur (24,39,41).

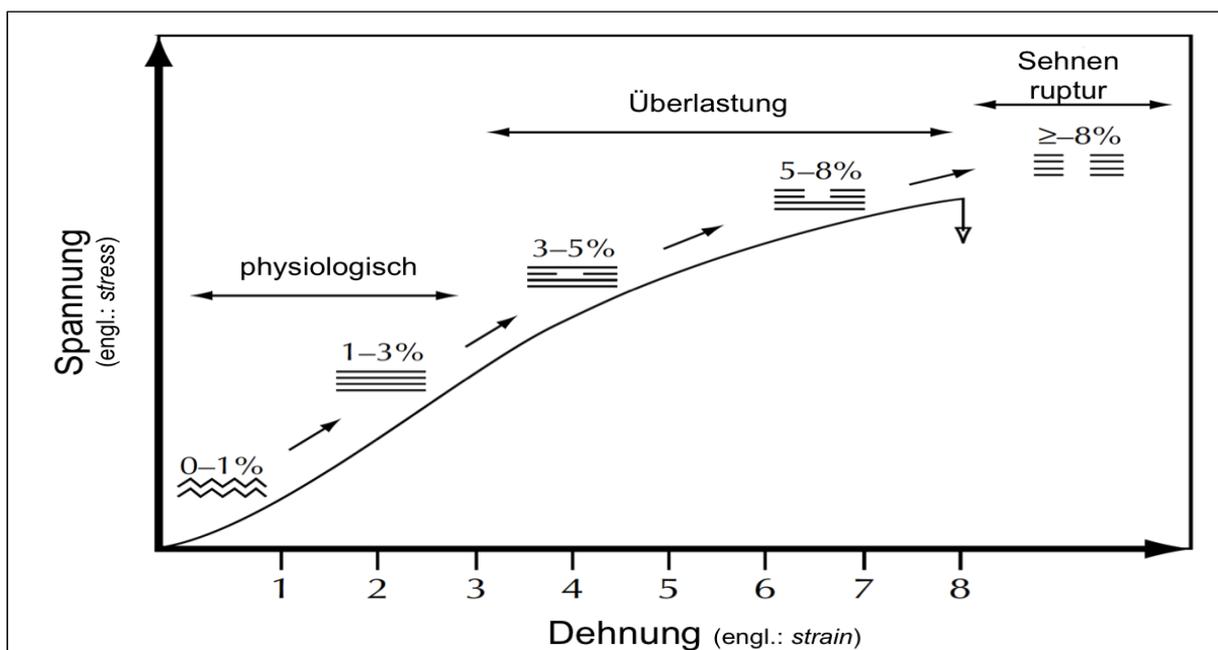


Abbildung 2: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Sehne, modifiziert nach Järvinen et al. (42)

Die Sehnenheilung findet in drei ineinander übergehenden Heilungsphasen statt, die sowohl durch das Auftreten einer spezifischen Zellakkumulation als auch durch die Expression einer Vielzahl an Zytokinen und Wachstumsfaktoren charakterisiert wird (33,43,44).

Unmittelbar nach der Sehnenruptur beginnt die inflammatorische Phase, die für ca. 24-48 Stunden anhält. Die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, wie z. B. IGF-1 (Insulin-like Growth Factor) (45,46) oder TGF- β (Transforming Growth Factor) (47,48) rekrutiert über

Chemotaxis Immunzellen und Fibroblasten aus dem umgebenden Gewebe. In dieser zellreichen Phase dominieren zwei Zellgruppen: Monozyten und Makrophagen bauen das durch die Sehnenruptur entstandene Hämatom ab, Fibroblasten und Tenozyten beginnen einen fibrösen Clot zu bilden (25,33,44,49). Vasoaktive Wachstumsfaktoren wie VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) oder PDGF (Platelet-derived Growth Factor) initiieren dabei die Angiogenese des fibrösen Gewebes (50,51). Während der sich anschließenden proliferativen Phase (2. Tag bis 4-6. Woche) kommt es vor allem zur weiteren Zellvermehrung und konsekutiven Synthese von Kollagen Typ III und anderen Bestandteilen der extrazellulären Matrix (44). In diesem noch sehr zellreichen Regeneratgewebe haben die Kollagenfasern noch eine ungeordnete Ausrichtung (33). Dies ändert sich innerhalb des letzten Heilungsstadiums, welches als Remodellingphase bezeichnet wird und wiederum in eine Konsolidierungs- und eine Reifephase unterteilt wird (33). Diese letzte Heilungsphase beginnt ca. 6-8 Wochen nach der Ruptur und kann bis zu zwei Jahren andauern (33). Der erste Abschnitt, die Konsolidierungsphase, ist durch eine Abnahme der Zelldichte sowie einem Wandel von Kollagen Typ III zu Kollagen Typ I charakterisiert. Die Kollagenfasern ordnen sich dabei und richten sich entlang des Sehnenverlaufs und der mechanischen Belastung aus. In der abschließenden Reifephase (ca. 10-12 Wochen nach Ruptur) kommt es zur Ausbildung von Querverbindungen zwischen den einzelnen Kollagenfibrillen, wodurch sich die biomechanischen Eigenschaften des Narbengewebes denen des ursprünglichen Sehngewebes wieder annähern (33,44,52).

Heute geht man davon aus, dass während der Sehnenheilung sowohl intrinsische als auch extrinsische Mechanismen stattfinden (33). Im Gegensatz zur extrinsischen Sehnenheilung verläuft die intrinsische Heilung über eine Proliferation der endogenen Tenozyten, was eine geringe Narbenbildung und damit verbesserte biomechanische Eigenschaften zur Folge haben soll (36, 53). Bei der extrinsischen Sehnenheilung infiltrieren Zellen aus dem umgebenden synovialen Gleitgewebe, so dass Narbengewebe mit fokalen Adhäsionen entsteht (36, 53). Es wird vermutet, dass die Achillessehne überwiegend eine extrinsische Sehnenheilung zeigt, so dass dem Erhalt des Paratenons während der operativen Versorgung eine elementare Bedeutung zukommt (54,55).

1.2 Achillessehnenruptur und Therapieoptionen

Der Triceps surae mit der gemeinsamen Achillessehne überspannt mit dem Kniegelenk und dem oberen wie unteren Sprunggelenk insgesamt drei Gelenke, was ihn verletzungsanfälliger als eingelenkige Sehnen macht (1,7). So ist die Achillessehnenruptur eine der häufigsten Sehnenrupturen des Menschen, deren heute auf ca. 31/100.000 Personenjahre angestiegen ist (56-61) und sich damit in den letzten drei Jahrzehnten fast verdreifacht hat (58,60). Das

Interesse an prädisponierenden Freizeitsportarten sowie das vermehrte Auftreten von Achillessehnenrupturen im Alter werden als die beiden wesentlichen Gründe für das vermehrte Aufkommen angegeben (60-62).

Trotz zunehmender Inzidenz der Achillessehnenruptur und einem damit einhergehenden gestiegenem wissenschaftlichen Interesse (siehe Abbildung 3) kann heute noch immer keine wissenschaftlich evidente Therapieempfehlung abgegeben werden, die unter Vermeidung von Komplikationen eine rasche und vollständige Rehabilitation (*Return to Play*) gewährleistet.

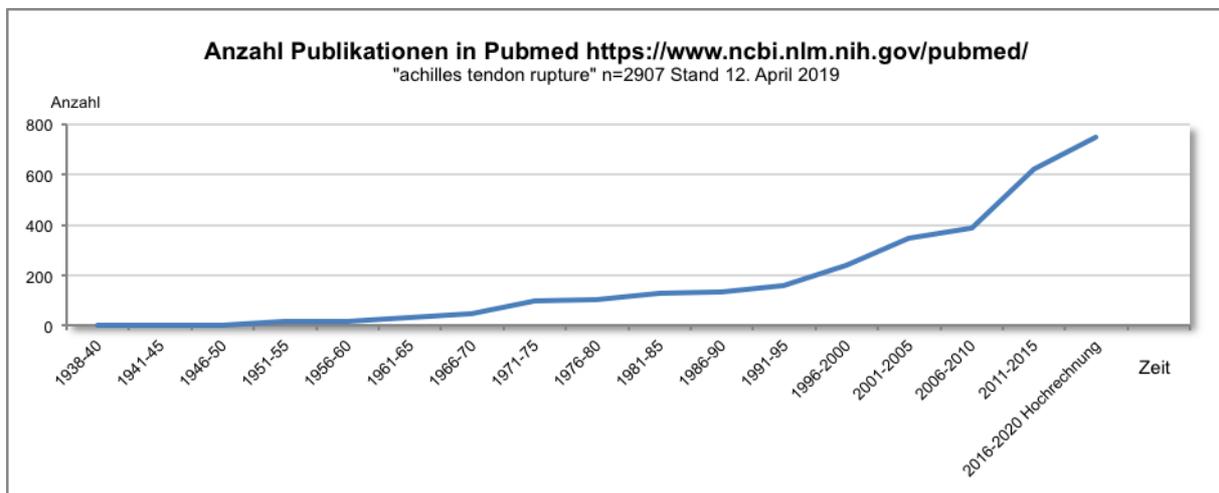


Abbildung 3: Die Anzahl der in Pubmed gelisteten Publikationen über Achillessehnenruptur seit 1938.

So verwundert es nicht, dass in den letzten Jahrzehnten wie bei kaum einer anderen Verletzung die Behandlungsempfehlung der Achillessehnenruptur mehrfach zwischen operativer und konservativer Therapie wechselte (63-72). Der Hintergrund des wechselnden therapeutischen Dogmas war die anhaltende Diskrepanz zwischen der nach operativer Achillessehnennaht reduzierten Re-Rupturrate (operativ 2 % vs. konservativ-immobilisierend 25 %) einerseits und den damit zwangsläufig verbundenen Wundkomplikationen und Suralisläsionen andererseits (kumulierte Komplikationsrate nach operativer Therapie bis 34 %) (64,65,68,73-78). Einen Wendepunkt in der konservativen Behandlung der Achillessehnenruptur stellte die 1995 von Thermann eingeführte frühfunktionelle Rehabilitation dar, die im Vergleich zur bis dato gängigen Entlastung und Gipsimmobilisation nun eine Vollbelastung in einem unterschlenkelhohen Absatzschuh erlaubte (69). Im direkten Vergleich mit der offenen Achillessehnennaht konnten so gleichwertige Score-Ergebnisse erreicht und Re-Rupturen in beiden Patientengruppen vermieden werden (69). Soroceanu und Kollegen veröffentlichten 2012 eine Metaanalyse, die zehn randomisiert-kontrollierte Studien der Jahre 1981 – 2010 zusammenfasste (71). Hierin betonten die Autoren den Stellenwert der frühfunktionellen Re-

habilitation bei der konservativen Therapie der Achillessehnenruptur. Wird unmittelbar nach der Verletzung der Patient in einem Absatzschuh mit Vollbelastung mobilisiert und wird die Nachbehandlung um Bewegungsübungen im Sprunggelenk ergänzt, so kann die Rate an Re-rupturen auf das Niveau der operativen Therapie gesenkt werden (71). Wurde während der konservativen Therapie eine Immobilisation und Entlastung im Cast empfohlen, so war das Risiko einer Re-Ruptur im Vergleich zur Achillessehennaht um knapp 9 % erhöht (71). Aktuellere prospektiv, randomisiert-kontrollierte Studien hingegen relativieren die Ergebnisse von Soroceanu. Wurde die frühfunktionelle Mobilisation während der konservativen angewandt, so konnte zwar je nach Studie die Re-Rupturrate auf 10 - 14 % reduziert werden, sie war jedoch in allen Studien im Vergleich zur operativen Therapie noch erhöht (operativ bis max. 3 %) (79,80). Dennoch gilt heute das Konzept der frühfunktionellen Mobilisation sowohl für die konservative als auch die operative Therapie als Goldstandard in der Nachbehandlung (71,81-85).

Aufgrund der massiven Rate an Wundkomplikationen nach operativer Therapie sowie des hohen Risikos einer Re-Ruptur infolge der konservativ-immobilisierenden Behandlung führten Ma und Griffith 1977 die erste perkutane Nahttechnik zur operativen Versorgung der Achillessehnenruptur ein (86). Zwar konnten Ma und Griffith dank ihrer neuen Technik sowohl chirurgische Komplikationen als auch Nervenläsionen und Re-Rupturen vermeiden, Folgestudien anderer Autoren dagegen berichteten über ein z.T. extremes Vorkommen von Suralis-Läsion (bis 13 %), was die neue Technik inklusive ihrer später aufkommenden chirurgischen Modifikationen abwertete (87-90). Hinzu kamen Zweifel auf, ob die perkutane Nahttechnik eine ausreichende Adaptation der Sehnenstümpfe erreiche sowie eine genügende Ausrissfestigkeit der Nähte generiere. Obwohl Ma und Griffith anhand eigener Kadaveruntersuchungen der Nahttechnik eine ausreichende Sehnenadaptation bescheinigten, fanden später Hockenbury und Kollegen ebenfalls bei Simulationen an Unterschenkelpräparaten in 80 % der Fälle eine ungenügende Anlagerung der Sehnenenden sowie in 60 % der Präparate ein Entrapment des N. suralis (91). Ausgehend von dieser ersten perkutanen Nahttechnik wurden daher nicht nur eine Vielzahl an Modifikationen beschrieben (88-90,92,93), sondern es haben sich darüber hinaus alternative, minimal-invasive Operationsverfahren entwickelt. Im Gegensatz zu den perkutanen Verfahren wird bei der Mehrzahl der minimal-invasiven Techniken eine kleine Inzision auf Rupturhöhe angelegt (94-98), um dort die Sehennaht durchzuführen. Nachteilig ist bei diesen Verfahren, dass das für die Sehnenperfusion und Sehnenheilung wichtige Paratenon an der Rupturstelle traumatisiert wird.

Ein alternatives Verfahren stellt die minimal-invasive Paratenon-erhaltende Nahttechnik mit dem Dresdener Instrument dar, welche von Amlang und Zwipp Anfang der 2000er Jahre inauguriert wurde (siehe Abbildung 4) (55). Im Gegensatz zu anderen minimal-invasiven Techniken wird die Hautinzision proximal der Rupturhöhe angelegt (Abb. 4.1 bis 4.3), um von dort nach Fasziotomie (Abb. 4.4) das Dresdener Instrument subfaszial einzuführen (Abb. 4.5). Dieses wird dann in der Gewebeschicht Faszie-Paratenon parallel zur Achillessehne über die Rupturstelle nach distal geschoben, so dass die Ösen des Instruments medial und lateral des distalen Sehnenstumpfes zu liegen kommen (Abb. 4.6). Knapp oberhalb des Tuberculi calcanei wird perkutan eine gerade Nadel armiert mit einem Polydioxanon-II-Faden (PDS) der Stärke 1 (alternativ: nicht-resorbierbarer Faden) durch die Ösen gestochen (Abb. 4.7 bis 4.9).

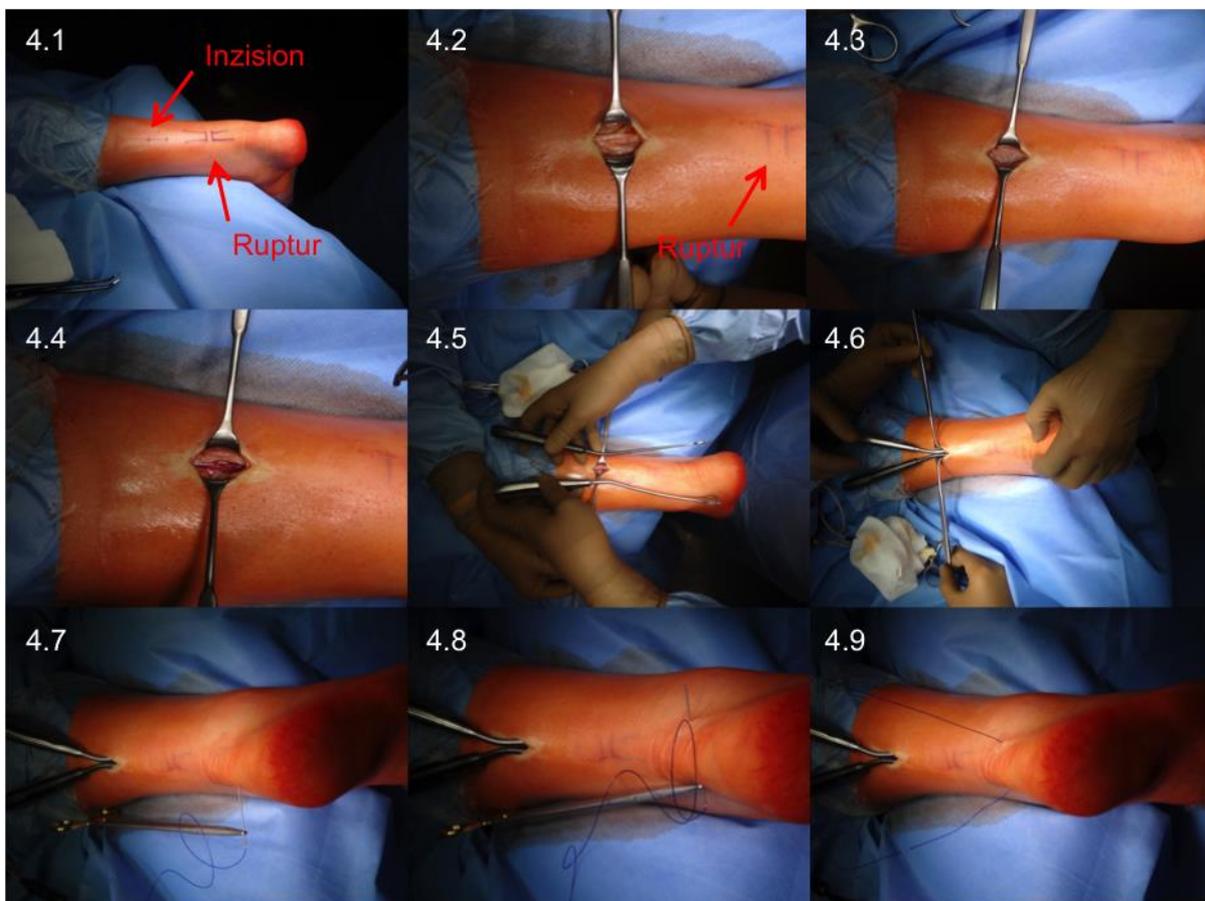


Abbildung 4.1-4.9: Operative Einzelschritte der minimal-invasiven Achillessehnenennaht mit dem Dresdener Instrument. 4.1: Bauchlagerung zur OP, Markierung der Rupturhöhe sowie der proximal dazu gelegenen Inzision. 4.2: Kurze, ca. 2cm messende Inzision in der Medianebene und Darstellung des N. suralis. 4.3: Darstellung der Faszie: 4.4: Fasziotomie unter Erhalt des darunterliegenden Paratenons. 4.5 und 4.6: Subfasziales Einführen des Dresdener Instruments und Vorschieben des Instruments bis die beiden Ösen jeweils medial und lateral der Achillessehneninsertion zu liegen kommen. 4.7-4.9: Anschließendes perkutanes Durchstechen des distalen Sehnenstumpfes mit einer PDS-armierten geraden Nadel.

Dieser Schritt wird wahlweise mit einem zweiten oder dritten Faden wiederholt (Abb. 4.10) bevor die Nadeln abgeschnitten werden. Anschließend werden die Fäden durch die proximal angelegte Hautinzision ausgeleitet (Abb. 4.11 und 4.12) und selektiv ihre Ausrissfestigkeit im distalen Stumpf überprüft. In maximaler Spitzfußposition (Abb. 4.13) des Fußes werden nun die Fadenenden jeweils mit einer verblockenden Krackow-Naht im proximalen Sehnenstumpf verknüpft, wobei eine Sehnenverkürzung und Überkorrektur angestrebt wird (Abb. 4.14 und 4.15). Abschließend wird die Faszie und die Haut verschlossen (Abb. 4.16 bis 4.18).

Neben dem Erhalt des Paratenons, welches auf Rupturhöhe nicht durch eine weitere Inzision traumatisiert wird, bietet die Technik einen weiteren, ebenso wichtigen Vorteil: Da die Fadenführung unterhalb der Faszie erfolgt, wird der N. suralis geschont, der in Bereich des distalen Unterschenkels einen epifaszialen Verlauf nimmt. So kann ein Entrapment des N. suralis durch diese Technik verhindert werden.

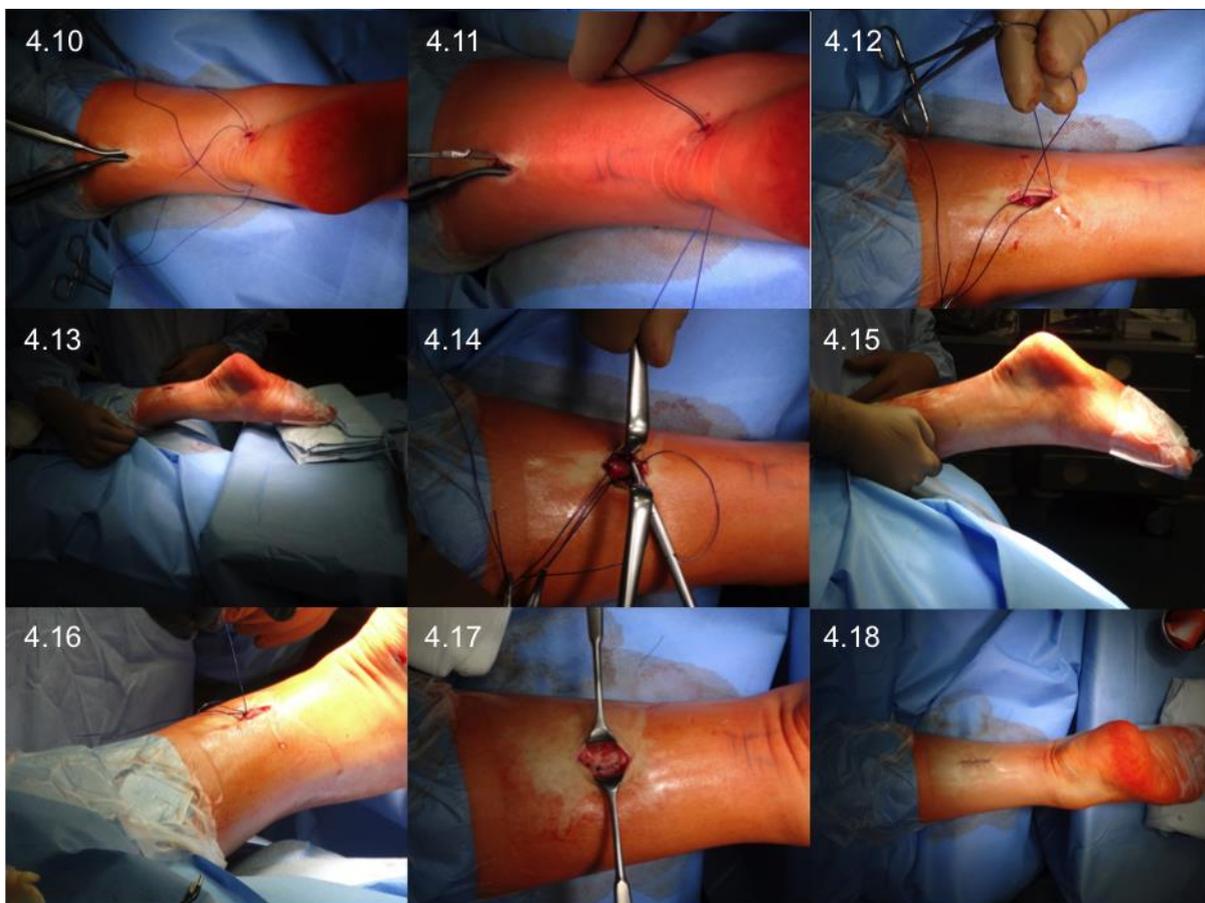


Abbildung 4.10-4.18: Operative Einzelschritte der minimal-invasiven Achillessehnennaht mit dem Dresdener Instrument. 4.10: Durchstechen der Sehne mit einer zweiten Nadel. 4.11 und 4.12: Ausleiten der Fadenenden aus der proximal angelegten Hautinzision. 4.13: Lagerung des Beins in maximaler Spitzfußposition. 4.14: Vervollständigung der Rahmennaht im proximalen Sehnenstumpf. 4.15: Intraoperative Stabilitätsprüfung. 4.16 und 4.17: Verschluss der Faszie. 4.18: Hautnaht.

1.3 Wo stehen wir heute?

Nach wie vor besteht keine Konsensbildung hinsichtlich eines Goldstandards in der Therapie der Achillessehnenruptur. So gibt es auch heute noch für ein und dieselbe Verletzung länderspezifische Unterschiede in der Therapie. Während in Deutschland überwiegend eine operative Behandlung angewandt wird (99), nehmen in Skandinavien und in Kanada trotz steigender Inzidenz der Achillessehnenruptur die Operationszahlen ab (61,100,101). Die Ursache ist hierfür vorrangig in randomisiert-kontrollierten Studien (siehe Tabelle 1) (69,70,81,82), bzw. deren Metanalysen (71,102,103) zu suchen, in denen über vergleichbare Ergebnisse nach offener Achillessehnennaht wie nach konservativ-frühfunktionellen Therapie berichtet wird. Die Kernaussage dieser Studien ist, dass der Preis in Form von chirurgischen Wundkomplikationen nach offener Achillessehnennaht für eine nicht signifikant verringerte Re-Rupturrate nach Sehnennaht zu hoch sei und daher die konservative Therapie zu bevorzugen sei.

Zweifelsohne ist die Vermeidung von Komplikationen ein wesentliches Therapieziel, wenn sie nicht sogar die Grundvoraussetzung einer jeden Behandlung darstellt. Die für das überwiegend sportlich ambitionierte Patienten Klientel weitaus wichtigere Frage ist hingegen, wann mit einer vollständigen Rehabilitation und Rückkehr zum Sport (*Return to Play*) zu rechnen sei.

In der Tat werden funktionelle Defizite nach Achillessehnenruptur ganz unabhängig von der Therapieform beschrieben (8,78,80,104-111). Während die Auswirkungen einer Achillessehnenruptur von Arner vor 60 Jahren noch pauschal als beträchtliche Behinderung („*appreciable disability*“) abgehandelt wurden, können die funktionellen Defizite nach Achillessehnenruptur heute konkretisiert werden (73). In zahlreichen Studien wurden sowohl nach operativer als auch nach konservativer Therapie eine signifikant verminderte Plantarflexionskraft (plantares Drehmoment) festgestellt (106-108,111), welche im Seitenvergleich mitunter ein Defizit von 34 % ausmachte (112). Darüberhinaus konnte selbst zwei Jahren nach Achillessehnennaht noch ein pathologisches Bewegungsmuster und fortbestehende Gangasymmetrien in der Ganganalyse festgestellt werden (105).

Die funktionellen Einschränkungen können dramatische Ausmaße annehmen, wie Untersuchungen der sportlichen Leistungsfähigkeit von professionellen Football-Spielern der National Football League zeigen (113). Da für dieses Patienten Klientel definierte Leistungsdaten, sogenannte *power-ratings*, aus der Zeit vor der Achillessehnenruptur vorliegen, lassen sich leicht prä- und posttraumatische Vergleiche ziehen. Knapp ein Drittel der professionellen Spieler kehrte nach Achillessehnenruptur nicht zum Leistungssport zurück. Diejenigen, die das *Return to Play* schafften, verloren durchschnittlich 50 % ihrer sportlichen Leistungsfähigkeit (113).

Diese Daten verdeutlichen, dass eine Achillessehnenruptur selbst in einem professionellen und hochmotivierten Patientenklientel und trotz maximaler physiotherapeutischer Unterstützung funktionelle Defizite hinterlassen kann, deren Ursache und vor allem deren Prävention bis heute nicht bekannt sind.

Tabelle 1: Literaturübersicht über die Ergebnisse und Komplikationsraten verschiedener Therapieformen zur Behandlung der Achillessehnenruptur. Die kumulierte Komplikationsrate setzt sich aus Komplikationen wie Re-Rupturrate, Infektionsrate und Rate an Nervenläsion zusammen.

| Autor / Jahr | Studie | Technik | n | FU | AOFAS | ATRS | Leppilahti | Re-Ruptur [%] | Infektion [%] | Nervenläsion [%] | kumulierte Komplikationsrate [%] |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----|-----|-------|------|------------|---------------|---------------|------------------|----------------------------------|
| Nilsson-Helander et al. 2010 (82) | RCT | offen | 49 | 12 | - | 88 | - | 4 | 4 | 4 | 12 |
| | | konservativ | 48 | 12 | - | 86 | - | 12 | 0 | 0 | 12 |
| Willits et al. 2010 (70) | RCT | offen | 50 | 24 | - | - | 79 | 3,2 | 8,1 | 0 | 11,3 |
| | | konservativ | 46 | 24 | - | - | 76 | 4,6 | 0 | 0 | 4,6 |
| Olsson et al. 2013 (79) | RCT | offen | 43 | 12 | - | 82 | - | 0 | 12 | 2 | 14 |
| | | konservativ | 45 | 12 | - | 80 | - | 10 | 0 | 0 | 10 |
| Lantto et al. 2016 (80) | RCT | offen | 32 | 18 | - | - | 80 | 3 | 3 | 0 | 6 |
| | | konservativ | 28 | 18 | - | - | 76 | 14 | 0 | 0 | 14 |
| Rozis et al. 2018 (114) | vergleichende Fallserie | offen | 41 | 12 | 94 | 94 | - | 0 | 11,8 | 0 | 11,8 |
| | | perkutane Naht (Ma/Griffith) | 41 | 12 | 96 | 95 | - | 0 | 0 | 7,3 | 7,3 |
| Hsu et al. 2015 (97) | vergleichende Fallserie | offen | 169 | 9 | - | - | - | 0 | 7,6 | 3 | 10,6 |
| | | minimal-invasiv | 101 | 8 | - | - | - | 0 | 5 | 0 | 5 |
| Assal et al. 2002 (95) | Fallserie, multizentrisch | minimal-invasiv (Achillon) | 82 | 26 | 96 | - | - | 3,7 | 0 | 0 | 3,7 |
| Aktas et al. 2009 (115) | vergleichende Fallserie | offen | 20 | 22 | 98 | - | - | 0 | 20 | 0 | 20 |
| | | minimal-invasiv (Achillon) | 20 | 22 | 97 | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bartel et al. 2014 (116) | Metaanalyse aus Fallserien | minimal-invasiv (Achillon) | 253 | 19 | | | | 3,2 | 0,8 | 1,2 | 5,2 |
| Davies et al. 2017 (117) | Fallserie | minimal-invasiv (Achillon) | 114 | 25 | - | 84 | - | 0 | 4,2 | 1,4 | 5,6 |
| Guillo et al. 2013 (118) | Fallserie | perkutane Naht Carmont/Maffulli | 23 | 26 | - | 84 | - | 0 | 0 | 26 | 26 |
| Amlang et al. 2005 (55) | Fallserie | Dresdener Instrument minimal-invasiv | 62 | >12 | 96 | - | - | 3,2 | 1,6 | 0 | 4,8 |
| Keller et al. 2014 (119) | Fallserie | Dresdener Instrument minimal-invasiv | 100 | 42 | 98 | - | - | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Prokop et al. 2016 (120) | Fallserie | Dresdener Instrument minimal-invasiv | 212 | 12 | - | - | - | 3,3 | 0,5 | 1,4 | 5,2 |

1.4 Zielsetzung der Habilitationsschrift

Das funktionelle Behandlungsergebnis nach Achillessehnenruptur wird im Wesentlichen durch vier Faktoren maßgeblich bestimmt (siehe Abbildung 5):

Komplikationen, die während der Behandlung auftreten, wie beispielsweise eine Re-Ruptur der Achillessehne, eine postoperative Infektion oder eine Suralis-Läsion, können das Gesamtergebnis nachhaltig beeinträchtigen (121,122). Wie bereits erläutert, hat darüber hinaus der frühfunktionelle Charakter der Nachbehandlung einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis. Unklar bleibt, inwieweit posttraumatische strukturelle und biomechanische Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit sich auf das funktionelle Ergebnis auswirken. Neben der muskulären Rehabilitation scheint vor allem die Sehnenheilung und damit die Wiedererlangung der biomechanischen Qualitäten des Sehnengewebes eine elementare Rolle zu spielen.

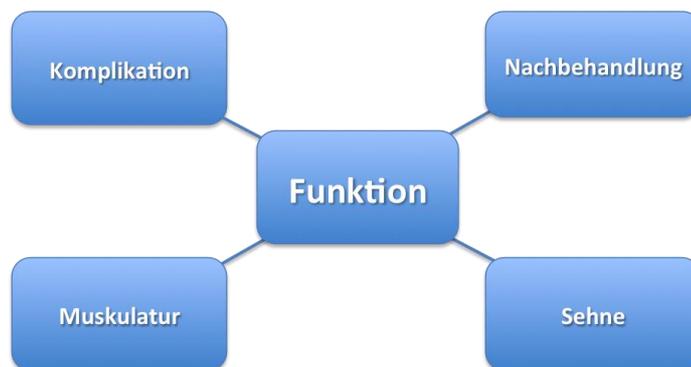


Abbildung 5: Einflussfaktoren auf das funktionelle Behandlungsergebnis am Beispiel der Achillessehnenruptur

Das Ziel der Habilitationsschrift war es, anhand des klinikinternen Patientenklientels die chirurgische Komplikationsrate der minimal-invasiven Achillessehnennaht mittels Dresdner Technik zu dokumentieren und diese den Daten der konservativen Therapie oder anderer alternativer Operationsverfahren gegenüberzustellen.

Ferner sollten strukturelle Veränderungen des Triceps surae, wie Wadenatrophie und Sehnenverlängerung, im mittel- bis langfristigen Follow-up nach Achillessehnenruptur beschrieben werden. Es stellte sich darüberhinaus die Frage, wie sich diese strukturellen Veränderungen und die biomechanische „Narbe“ der Muskel-Sehneneinheit in den Kontext der persistierenden Funktionseinschränkungen einordnen lassen.

Der positive Einfluss einer frühfunktionellen Nachbehandlung im Vergleich zur Immobilisation und Entlastung ist in vielen Studien belegt worden (83,123-127) und konnte in einer Meta-Analyse auch für minimal-invasive Verfahren bestätigt werden (84). Trotzdem liegen noch immer keine einheitlichen Erkenntnisse darüber vor, ob in der Frühphase der postoperativen Rehabilitation eine Vollbelastung im Vergleich zur Teilbelastung zu einer vermehrten posttraumatischen Achillessehnenverlängerung führt und ob sich die biomechanischen Eigenschaften wie Sehnensteifigkeit und Dehnbarkeit hierdurch beeinflussen lassen.

Im gesunden Sehngewebe befinden sich Matrix-Metalloproteinasen (MMP), eine Enzymgruppe, die in der extrazellulären Matrix (EZM) vorkommt und diese im aktivierten Zustand während der Geweberegeneration (Remodelling) abbaut, mit ihren intrinsischen Inhibitoren, den Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP), im Gleichgewicht. Es entsteht eine Homöostase im Gewebes, die anabole und katabole Prozesse ausgleicht (128). In Fall einer Tendinopathie ist dieses Gleichgewicht jedoch gestört (129-131). Es wird daher vermutet, dass eine Dysbalance aus MMP/TIMP im Zusammenhang mit einer veränderten Matrixzusammensetzung steht und somit auch zu einer gestörten (Sehnen-) Heilung führt (130,132,133). In einer molekularbiologischen Analyse von Achillessehngewebe war es daher das Ziel, die Genexpression von Matrix-Metalloproteinasen und deren Inhibitoren (TIMP) sowie die von Kollagen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Achillessehnenruptur zu charakterisieren, um einen Einblick in die molekularen Prozessabläufe der Sehnenheilung zu bekommen.

2. Ergebnisse

2.1 Komplikationsrate nach minimal-invasiver Achillessehnnennaht

Functional outcome and complication rate after percutaneous suture of fresh Achilles tendon ruptures with the Dresden Instrument.

Manegold S, Tsitsilonis S, Schumann J, Gehlen T, Agres AN, Keller J, Gesslein M, Wichlas F
J Orthop Traumatol 2018 Sept 19:1, 19; [DOI: 10.1186/s10195-018-0511-1](https://doi.org/10.1186/s10195-018-0511-1)

Das Ziel der retrospektiven Fallstudie war es einerseits mittel- bis langfristige klinische Daten zu erheben und andererseits die chirurgische Komplikationsrate der minimal-invasiven Achillessehnnennaht mittels Dresdner Technik zu dokumentieren.

Aus der klinikinternen Datenbank konnten 190 Patienten identifiziert werden, die im Zeitraum zwischen Oktober 2003 und Oktober 2010 eine Achillessehnenruptur erlitten hatten und mittels Dresdner Instrument versorgt worden waren. Insgesamt konnten 153 Patienten (81 %) telefonisch oder schriftlich kontaktiert und zu Komplikationen befragt werden. Gut drei Viertel davon (118 Patienten) erklärten sich bereit, an einer klinischen Nachuntersuchung teilzunehmen (Follow-up Zeit: durchschnittlich 33 Monate).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der **Arbeit 1** (134); DOI: 10.1186/s10195-018-0511-1

*„**Background:** The aim of this study was to evaluate the outcome of patients with a rupture of the Achilles tendon (ATR) treated percutaneously with the Dresden instrument in the hands of surgeons others than its inventors.*

***Materials and methods:** 118 patients (FU rate: 77.1%) with an acute ATR treated with the Dresden instrument were retrospectively evaluated. The following data were evaluated: pain intensity, functional limitation, Hannover score, Achilles tendon total rupture score (ATRS), AOFAS ankle-hindfoot score, Tegner activity score, complications, maximum calf circumference (MCC) on both sides, and the Matles test for tendon lengthening. The effect of the time point of the surgery after trauma was examined.*

***Results:** Hannover scores and ATRs were good; AOFAS scores were excellent. Almost all patients returned to sporting activities postoperatively, and 66.1% were able to return to their previous level. The Tegner activity score*

revealed a slight posttraumatic decrease ($p = 0.009$) in the level of physical activity overall (pre-injury: 5.37 ± 0.15 ; postoperatively: 4.77 ± 0.15). The re-rupture rate was 2%. No sural nerve lesions and no infections were reported. Even after 3 years, there was still a difference in MCC that was correlated with inferior clinical score and AT lengthening. Patients treated within the first 2 days after ATR showed inferior clinical outcomes in terms of AOFAS score, ATRS, and functional limitations.

Conclusions: Percutaneous ATR suture with the Dresden instrument is a safe and reliable method. Low complication and re-rupture rates, good clinical results, and a high rate of return to play support this fact. The time point of the operation may influence the outcome.”

2.2 Strukturelle Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit

Alterations in structure of the muscle-tendon unit and gait pattern after percutaneous repair of Achilles tendon rupture with the Dresden Instrument.

Manegold S, Tsitsilonis S, Gehlen T, Kopf S, Duda GN, Agres AN

Foot Ankle Surgery (2018) <https://doi.org/10.1016/j.fas.2018.04.004>

Mit dem Vorkommen von Wadenatrophie und Achillessehnenverlängerung offenbaren sich strukturelle Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit, die für die funktionellen Einschränkungen nach Achillessehnenruptur verantwortlich sein könnten. Die exakten Zusammenhänge sind hier jedoch noch unklar.

Das Ziel der Arbeit war es funktionelle Defizite im alltäglichen Gangbild zu identifizieren und den Einfluss der strukturellen Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit auf das Ergebnis zu beschreiben.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der **Arbeit 2** (135); DOI.org/10.1016/j.fas.2018.04.004

„Background: *Functional deficits after Achilles tendon (AT) ruptures are observed. The relationship between musculotendinous structural alterations and functional outcome is not clear.*

Methods: *Kinematic analyses (level walking, stair climbing), patient-reported outcome measures (PROMs), calf atrophy (maximum calf circumference (MCC)), and AT length were evaluated in patients after percutaneous AT repair with the Dresden instrument (n = 20 min. follow-up: 24 months).*

Results: *Patients achieved good results in PROMs. However, MCC decreased significantly and AT length increased significantly postoperatively. Side-to-side MCC differences over 2 cm resulted in significantly lower PROMs. AT lengthening correlated with increased dorsiflexion and decreased plantarflexion.*

Conclusion: *Calf atrophy and AT lengthening after minimally invasive AT repair resulted in inferior ankle kinematics and PROMs.”*

2.3 Veränderte biomechanische Sehnenqualitäten nach Achillessehnenruptur

Increased unilateral tendon stiffness and its effect on gait 2–6 years after Achilles tendon rupture.

Agres AN, Duda GN, Gehlen TJ, Arampatzis A, Taylor WR, **Manegold S**
Scand J Med Sci Sports. 2015 Dec;25(6):860-7; DOI: [10.1111/sms.12456](https://doi.org/10.1111/sms.12456)

Das Ziel der Studie war es, nach abgeheilter Achillessehnenruptur die biomechanischen Sehneneigenschaften seitenvergleichend zu erfassen und ihren Einfluss auf die Sprunggelenkskinematik und die Bodenreaktionskraft anhand einer videobasierten 3D-Bewegungsanalyse zu untersuchen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der **Arbeit 3** (136); DOI: 10.1111/sms.12456.

„Achilles tendon rupture (ATR) alters tissue composition, which may affect long-term tendon mechanics and ankle function during movement. However, a relationship between Achilles tendon (AT) properties and ankle joint function during gait remains unclear. The primary hypotheses were that (a) post-ATR tendon stiffness and length differ from the noninjured contralateral side and that (b) intra-patient asymmetries in AT properties correlate to ankle function asymmetries during gait, determined by ankle angles and moments. Ultrasonography and dynamometry were used to assess AT tendon stiffness, strain, elongation, and rest length in both limbs of 20 ATR patients 2–6 years after repair. Three-dimensional ankle angles and moments were determined using gait analysis. Injured tendons exhibited increased stiffness rest length, and altered kinematics, with higher dorsiflexion and eversion, and lower plantarflexion and inversion. Intra-patient tendon stiffness and tendon length ratios were negatively correlated to intra-patient ratios of the maximum plantarflexion moment and maximum dorsiflexion angle, respectively. These results suggest that after surgical ATR repair, higher AT stiffness, but not a longer AT, may contribute to deficits in plantarflexion moment generation. These data further support the claim that post-ATR tendon regeneration results in the production of a tissue that is functionally different than noninjured tendon.“

2.4 Einfluss der Mobilisation in der Frühphase der Rehabilitation

Short-term functional assessment of gait, plantarflexor strength, and tendon properties after Achilles tendon rupture.

Agres AN, Gehlen TJ, Arampatzis A, Taylor WR, Duda GN, **Manegold S**
Gait Posture. 2018 Mar 5;62:179-185; DOI: [10.1016/j.gaitpost.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.03.007)

Die postoperative Nachbehandlung beeinflusst zweifelsohne strukturelle wie biomechanische Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit und bestimmt somit auch entscheidend die Funktion. Unklar ist hingegen, in wie weit sich zwei unterschiedliche Rehabilitationsprogramme in der frühen Remodellingphase der Achillessehne (8. und 12. postoperative Woche) auf eine Sehnenverlängerung sowie auf biomechanische Eigenschaften wie Sehnensteifigkeit oder Dehnbarkeit auswirken und wie diese das Gangbild beeinflussen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der **Arbeit 4** (137); DOI: 10.1016/j.gaitpost.2018.03.007

*„**Background:** Although early functional rehabilitation (EFR) has been suggested to yield rapid functional recovery after Achilles tendon rupture (ATR) compared to conventional rehabilitation (CR), most quantitative assessments occur long after rehabilitation has been completed. Few data exist regarding the short-term functional gains during the healing period post-ATR. It remains unclear if EFR allows for an objectively faster return to function. The aim of this study was to examine EFR's effect on gait, plantarflexor strength, and tendon properties in early post-operative follow-ups. The aim of this study was to examine EFR's effect on gait, plantarflexor strength, and tendon properties in early post-operative follow-ups.*

***Methods:** Fourteen patients received either EFR (n=6) or CR (n=8) after percutaneous ATR repair. Functional gait analysis, maximal voluntary isometric contractions (MVICs), and Achilles tendon properties were assessed at 8 and 12 weeks post-op.*

***Results:** Comparison of EFR against CR yielded no statistically significant differences in ankle kinematics or kinetics, Achilles tendon properties or MVICs on the injured (INJ) ankle at either time point. During gait, only CR patients demonstrated significantly lower plantarflexion moments on INJ at 8*

weeks (0.817 ± 0.151 N·m/kg vs. 1.172 ± 0.177 N·m/kg, $p=0.002$). All patients exhibited deficits in plantarflexor moment at 8 weeks and eversion moment at 12 weeks on INJ during gait that had effect sizes of note when compared to CON.

Significance: ATR patients, regardless of rehabilitation, exhibit deficits in gait, AT properties, and single-limb strength at 8 weeks. Though AT properties and single-limb plantarflexor isometric strength remain at a deficit at 12 weeks, bipedal plantarflexion moments are comparable between INJ and CON. Though effect size calculations suggested clinically significant differences, clear benefits of EFR compared to CR were not found.”

2.5 Analyse der Matrixproteine sowie der Sehnenstruktur

Time-Dependent Alterations of MMPs, TIMPs and Tendon Structure in Human Achilles Tendons after Acute Rupture.

Minkwitz S, Schmock A, Kurtoglu A, Tsitsilonis S, **Manegold S**, Wildemann B, Klatter-Schulz F
Int J Mol Sci. 2018 Jan 30;19(2). pii: E404; DOI: [10.3390/ijms19020404](https://doi.org/10.3390/ijms19020404)

Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und deren natürliche Inhibitoren (TIMP: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase) befinden sich bei gesundem Sehngewebe in einem Gleichgewicht (128). Eine Dysbalance in der Genexpression dieser Enzyme wird mit einer veränderten Sehnenstruktur und -heilung in Verbindung gebracht (130,132,133). Studien, die das humane Expressionsprofil von MMP/TIMP sowie die Sehnenstruktur zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Sehnenheilung nach Achillessehnenruptur untersuchen, fehlen. Um die komplexen Abläufe der Sehnenheilung besser verstehen zu können, war es das Ziel der Studie, die Genexpression von MMP (MMP-1,-2-3,-9,-10,-13), TIMP (TIMP 1-4) sowie von Kollagen I und III (COL1A1,COL3A1) zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Achillessehnenruptur zu untersuchen. Zudem sollte die Sehnenstruktur histologisch beschrieben und mithilfe eines modifizierten histologischen Scores nach Movin (138) klassifiziert werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der **Arbeit 5** (139); DOI: 10.3390/ijms19020404

„Abstract: *A balance between matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) is required to maintain tendon homeostasis. Variation in this balance over time might impact on the success of tendon healing. This study aimed to analyze structural changes and the expression profile of MMPs and TIMPs in human Achilles tendons at different time-points after rupture. Biopsies from 37 patients with acute Achilles tendon rupture were taken at surgery and grouped according to time after rupture: early (2–4 days), middle (5–6 days), and late (≥7 days), and intact Achilles tendons served as control. The histological score increased from the early to the late time-point after rupture, indicating the progression towards a more degenerative status. In comparison to intact tendons, qRT-PCR analysis revealed a significantly increased expression of MMP-1, -2, -13, TIMP-1, COL1A1, and COL3A1 in ruptured tendons, whereas TIMP-3 decreased. Comparing the*

changes over time post rupture, the expression of MMP-9, -13, and COL1A1 significantly increased, whereas MMP-3 and -10 expression decreased. TIMP expression was not significantly altered over time. MMP staining by immunohistochemistry was positive in the ruptured tendons exemplarily analyzed from early and late time-points. The study demonstrates a pivotal contribution of all investigated MMPs and TIMP-1, but a minor role of TIMP-2, -3, and -4, in the early human tendon healing process.“

3. Diskussion

Die Therapie der Achillessehnenruptur wird seit Jahrzehnten immer wieder kontrovers diskutiert. Wie bei jeder anderen Behandlung auch, muss auch die Therapiewahl der Achillessehnenruptur auf die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten individuell abgestimmt werden. Insbesondere bei einer heterogenen Datenlage in der Literatur, wie sie im Falle der Achillessehnenruptur vorliegt, sind Pauschallösungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt unzulässig.

3.1 Die minimal-invasive Achillessehnennaht

Die Frage, welche Therapie für die Behandlung der Achillessehnenruptur angewandt werden sollte, muss somit vor dem Hintergrund des jeweiligen Therapieziels differenziert beantwortet werden.

Sollen bei einem Patient mit chirurgischen Risikofaktoren wie beispielsweise periphere arterielle Verschlusskrankheit, starker Nikotinabusus, Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis und Kortison- oder immunsuppressive Medikation sowie einem geringen funktionellen Anspruch in allererster Linie chirurgische Komplikationen vermieden werden, so gilt die konservative Therapie als Goldstandard, an dessen kumulierter Komplikationsrate sich alternative Behandlungsoptionen messen lassen müssen. Die kumulierte Komplikationsrate beschränkt sich bei der konservativen Therapie, sieht man einmal von thrombembolischen Komplikationen ab, auf das Auftreten von Re-Rupturen. Chirurgische Komplikationen, wie Wundkomplikationen, Nervenläsionen, Sehnenadhäsionen, Narbenbildung oder Fadenirritationen, wie sie sich zwangsweise aus einer operativen Sehnennaht ergeben können, sind naturgemäß ausgeschlossen. In einer randomisiert-kontrollierten Studie von Willits wird die Re-Rupturrate nach konservativer Therapie mit 4,6 % angegeben sofern eine frühfunktionelle Nachbehandlung stattfindet (70). Die Arbeitsgruppe um Wallace beschreibt in einer groß angelegten Fallserie von knapp 1000 Patienten eine Re-Rupturrate von knapp 3 % (140). Allerdings sind nicht nur die große Patientenzahl und die geringe Re-Rupturrate bei dieser Studie hervorzuheben. Da das angewandte Nachbehandlungsschema eine vierwöchige Entlastung im Spitzfußgips vorsieht, entspricht dies nicht der Definition einer frühfunktionellen Nachbehandlung, wie sie 1995 von Thermann empfohlen wurde (Vollbelastung im Spezialschuh nach 3-5 Tagen) (69), sondern stellt eine im wesentlichen immobilisierende Nachbehandlung dar. Damit widersprechen die Ergebnisse von Wallace im Kern denen anderer Studien und Metaanalysen, die eine Re-Rupturrate von bis zu 20 % nach immobilisierender Nachbehandlung angaben (68,71,77,85,102,141). Die Datenlage ist in der Literatur somit nicht eindeutig. Da kaum studienübergreifend vergleichbare Nachbehandlungskonzepte in der Literatur vor-

liegen, ist somit prinzipiell Vorsicht bei der Interpretation der Daten geboten. Neuere randomisiert-kontrollierte Studien geben trotz früh-funktioneller Mobilisation eine Re-Rupturrate von 9 bis 14 % nach konservativer Therapie an (79,80,82,102).

Im Gegensatz dazu stellt die Achillessehnennaht mit dem Dresdener Instrument ein minimal-invasives Nahtverfahren dar, welches mit 2-3 % eine sehr geringe Re-Rupturrate aufweist (siehe Tabelle 1) (55,119,120). Auch die Rate an chirurgischen Komplikationen liegt je nach Studie mit 0-2 % (55,119,120) weit unter der von offenen Verfahren (77,114,115), so dass diese Technik zweifelsohne als ein komplikationsarmes Verfahren angesehen werden kann. Darüberhinaus liefert die Nahttechnik gute Ergebnisse in den klinischen PROMs, die vergleichbar mit denen der offenen Verfahren oder alternativen minimal-invasiven Techniken sind (siehe Tabelle 1) (55,95,114,117-119,142). Die Ergebnisse der eigenen Nachuntersuchung (134) lassen sich mit einer kumulierten Komplikationsrate von unter 2 % (Re-Rupturrate: 1,96 %; keine Wundkomplikationen oder Nervenläsionen) und den erreichten Score-Ergebnissen lückenlos in die Datenlage vergleichbarer Studien mit dem Dresdener Instrument einordnen (siehe Tabelle 1).

Zusammengefasst lässt sich also festhalten, dass die minimal-invasive Achillessehnennaht mit dem Dresdener Instrument die jeweiligen Vorteile der beiden gegensätzlichen Therapieoptionen „operativ versus konservativ“ in sich vereint: sie weist eine geringere Re-Rupturrate als offene Nahtverfahren auf (77,114,115) und kann ähnlich wie die konservative Therapie zuverlässig chirurgische Komplikationen vermeiden, denn die kumulierte chirurgische Komplikationsrate aller 527 Patienten der vier zitierten Studien über das Dresdener Instrument betrug 0,95 % (55,119,120,134). Damit kann dieses minimal-invasive Verfahren vor allem für Risikopatienten eine zu diskutierende Behandlungsalternative zur konservativen Therapie angesehen werden.

Doch nicht nur bei Risikopatienten gilt es, Komplikationen zu vermeiden. Das Auftreten von Komplikationen ist unweigerlich mit einem verlängerten Heilungsverlauf sowie funktionellen Einschränkungen verbunden, wie Studien anhand des signifikant verringerten Ergebnisses im ATRS dokumentieren konnten (121,122). Die nach konservativer Therapie höhere Re-Rupturrate sowie die Gefahr an Wundkomplikationen oder Nervenläsionen infolge einer offenen Sehnennaht bieten somit für das freizeitsportorientierte Patientenkontinuum jeweils Nachteile. Da eine komplikationsfreie Behandlung die Grundvoraussetzung für eine schnelle Rehabilitation und Rückkehr zum Sport ist, stellt die Achillessehnennaht mit dem Dresdener Instrument gerade für den aktiven Freizeitsportler eine verlässliche Therapie dar.

3.2 Die strukturelle und funktionelle Narbe des Triceps surae

Neben der Vermeidung von Komplikationen ist die Rückkehr zum Sport (*Return to Play*) unweigerlich an die Funktion des Triceps surae verknüpft. In der Nachuntersuchung des eigenen Patientenkollektivs offenbarten sich auch nach einem mittleren Follow-up von knapp vier Jahren noch funktionelle Defizite, so dass ein Drittel der Patienten nicht an das ursprüngliche sportliche Leistungsniveau anknüpfen konnte, bzw. gar keine sportlichen Ambitionen mehr angab (134). Gemessen am Tegner-Score war das sportliche Leistungsniveau signifikant niedriger als vor der Achillessehnenruptur. Neben der Angst vor einer erneuten Ruptur der Achillessehne (Traumatophobie) und der geänderten Interessenlage eines älter werdenden Studienkollektivs, scheinen vor allem strukturelle Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit hierfür verantwortlich zu sein. In der klinischen Nachuntersuchung zeigte sich bei der Vermessung des Wadenumfangs selbst nach knapp vier Jahren noch eine signifikante Umfangsverminderung im Vergleich zur Gegenseite. Je ausgeprägter die Wadenatrophie war, desto geringer waren auch die erreichten Score-Werte. Zudem fiel bei knapp einem Viertel der Patienten eine klinisch verifizierbare Achillessehnenverlängerung im Sinne eines seitendifferenter Matles-Test (143) auf (134). Diese Patienten erreichten zudem signifikant schlechtere Score-Werte im Vergleich zu Patienten mit klinisch seitengleicher Achillessehnenlänge (134).

Beide posttraumatischen Residuen sind zwar seit langem bekannt (9,63,73), ihre Auswirkungen jedoch nicht spezifiziert.

Christensen und Kollegen berichteten bereits 1953 in einer Nachuntersuchung von immerhin 49 Patienten über unzureichende kosmetische Ergebnisse, da die Achillessehnenkontur an der Ferse - ein möglicher Hinweis für eine Ausheilung in Verlängerung - verstrichen war. Kurze Zeit später beschrieb Arner in seiner Arbeit, dass es nach konservativer Therapie zu einer Achillessehnenverlängerung komme, die zu einer „spürbaren Behinderung“ führen würde (73). Doch nicht nur nach konservativer Therapie wurde eine posttraumatische Verlängerung der Sehne beschrieben. Überraschenderweise wurde eine Achillessehnenverlängerung auch nach offener Naht beobachtet. In der 1980er und 90er Jahren wurden unter Studienbedingungen bei der offenen Achillessehnennaht röntgendichte Marker an die Sehnenenden platziert und deren Migration radiologisch über 150 Tage bzw. 52 Wochen verfolgt (144,145). In beiden voneinander unabhängigen Untersuchungen zeigte sich, dass sich die Sehnenenden, bzw. deren Röntgenmarkierungen in den ersten 6-7 postoperativen Wochen um ca. 10-12mm voneinander separierten (144,145). Daher verwundert es nicht, dass auch nach minimal-invasiver Achillessehnennaht eine postoperative Sehnenverlängerungen beschrieben werden (121, 134-137, 142).

Über die Ursachen, die je nach Studie und Technik zu einer Achillessehnenverlängerung geführt haben, kann im Einzelnen nur spekuliert werden. Ob intraoperative Faktoren, wie eine insuffiziente Verankerung der Nähte, ein Nachgeben des Fadenmaterials/Knotens (146-149) oder eine ungenügende Adaptation der Sehnenenden (91), zu einer Achillessehnenverlängerung führen (150), oder, ob die „Sehennarbe“ an der Rupturstelle während der Sehnenheilung (Remodelling) den auftretenden Kräften nicht standhält, muss offen bleiben. Bei der Ursachenanalyse kommt erschwerend hinzu, dass eine Achillessehnenverlängerung nicht bei allen Patienten beobachtet wurde, sondern im eigenen Studienklientel nur bei knapp einem Viertel der Patienten (134). Die Vermutung, ein systemimmanenter Fehler der minimal-invasiven Operationstechnik wie beispielsweise die von Hockenbury et al. postulierte unzureichende Adaptation der Sehnenenden (91), oder eine Nahtinsuffizienz (146,151) wäre allein für die Sehnenverlängerung verantwortlich, ist insbesondere vor dem Hintergrund der nach offener Rekonstruktion ebenfalls beobachteten Achillessehnenverlängerung (142,144,145) nicht statthaft.

Dennoch sollte die Prävention einer Achillessehnenverlängerung das Ziel einer jeden Behandlung sein, um funktionelle Einschränkungen zu vermeiden (112,135,150,152,153). Es ist hinlänglich bekannt, dass die muskuläre Kraft unter anderem durch die Sarkomerlänge beeinflusst wird. Die Sarkomerlänge wird durch die Überlappung der Aktin-Myosin-Filamente innerhalb der Sarkomere bestimmt, was in der Kraft-Längen-Theorie von Gordon beschrieben wurde (154). Kommt es nun zu einer Sehnenverlängerung, also einem Verlust der muskulären Vorspannung, so nimmt die Länge der Sarkomere zwangsläufig ab, was gemäß der Kraft-Längen-Kurve eine Kraftminderung (Linksverschiebung) zur Folge hat. Eine geringere Sarkomerlänge kann somit nur eine geringere Kraft generieren. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Suydam untermauern diese Aussage. In ihrer Studie beobachteten die Autoren bei Patienten mit einer nach Achillessehnenruptur eingetretenen Achillessehnenverlängerung eine Zunahme der Muskelaktivität des M. gastrocnemius im EMG (153). Sie folgerten daraus, dass die erhöhte Muskelaktivität zur Rekrutierung weiterer motorischer Einheiten ein Kompensationsmechanismus sei, um auf den infolge der Sehnenverlängerung eingetretenen Kraftverlust (Linksverschiebung der Kraft-Längen-Kurve infolge der Muskelverkürzung) zu reagieren (153). Da die Aktivität im EMG eine moderate Korrelation mit der Sehnenverlängerung aufwies, kamen die Autoren zu dem Fazit, dass eine seitengleiche Sehnenlänge Voraussetzung für eine vollständige Rehabilitation nach Achillessehnenruptur sei (153).

Die Ergebnisse von Suydam et al. erscheinen plausibel. Dennoch lässt sich der Kraftverlust, der vielfach nach einer Achillessehnenruptur beschrieben wurde (8,105,108,136,142) nicht

allein über die Linksverschiebung einer Kraft-Längen-Kurve erklären. Langfristige strukturelle Veränderungen der Muskulatur scheinen, möglicherweise als Folge der geänderten Sarkomerlänge, ebenfalls eine Rolle zu spielen.

So wurden die Auswirkungen einer Achillessehnenverlängerung auf die Muskulatur des Triceps surae in Tierstudien vielfach untersucht (155,156). Nach z-förmiger Achillessehnenverlängerung sowie nach Gastrocnemius-Rezession konnte im Tiermodell eine Abnahme des Muskelgewichts sowie des Muskelvolumens um 24-39 % festgestellt werden. Histologisch zeigte sich im Vergleich zur Kontrollmuskulatur eine dreifach erhöhte Muskelverfettung als Folge der Sehnenverlängerung (157). Übertragen auf die klinische Situation ist die Entwicklung einer Muskelatrophie des Triceps surae nach Achillessehnenruptur ein lang bekanntes Phänomen (73). Computertomographische Untersuchungen sechs Wochen nach Achillessehnennaht ergaben eine Reduktion der muskulären Querschnittsfläche um 23 %. Vor allem der M. soleus mit seinem hohen Typ-1 Muskelfaseranteil war hiervon betroffen (9).

Weitere Studien bestätigten, dass es neben der beobachteten Achillessehnenverlängerung unabhängig von der Therapieform nach Achillessehnenruptur zu einer Wadenatrophie im Vergleich zur gesunden Gegenseite kommt, die einer Umfangsminderung von bis zu 6 % entsprechen kann (105,107,134,142). Über die recht ungenaue Quantifizierung des Wadenumfangs hinaus, können neuere MRT-basierte Untersuchungen die muskulären Strukturveränderungen der Flexoren detaillierter beschreiben. Die Arbeitsgruppe um Heikkinen fand heraus, dass selbst im Langzeitverlauf von 14 Jahren nach Achillessehnenruptur die Muskulatur des Triceps surae im Mittel 11-13 % des Muskelvolumens im Vergleich zur Gegenseite einbüßt. Darüber hinaus kommt es zu einer fettigen Degeneration vor allem der Mm. soleus et gastrocnemius medialis, wobei auch in dieser Studie der M. soleus eine signifikant stärkere Transformation (Verfettung) aufwies als die beiden jeweiligen Gastrocnemiusanteile. Diese feinen Volumenveränderungen der einzelnen Muskelbäuche bzw. deren Gewebetransformation können selbstverständlich nicht pauschal mit einer Umfangsmessung der Wade erfasst werden. Dennoch gilt die einfache Umfangsmessung der Wade als anerkannte Untersuchungsmethode, da sie eine schnelle, einfache und vor allem kostenneutrale Methode ist, um Hinweis auf die Wadenmuskulatur zu bekommen (142). Interessanterweise fanden Heikkinen und seine Kollegen heraus, dass eine Achillessehnenverlängerung sowohl mit einem Kraftdefizit bei Plantarflexion als auch mit einer Verringerung des Muskelvolumens des M. soleus und M. gastrocnemius medialis statistisch korrelierte. Darüberhinaus war die Sehnenverlängerung, bzw. das verminderte plantare Kraftdefizit mit einer Hypertrophie des M. flexor hallucis assoziiert. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Volumenzunahme des M. flexor hallucis longus als Kompensationsmechanismus für die Achillessehnenverlängerung und das Kraftdefizit zu sehen ist (8). Neben der oben erwähnten gesteigerten EMG-Aktivität (153) scheinen mit der Hypertrophie des M. flexor hallucis longus als agonisti-

sche Muskelgruppe (8) noch andere Kompensationsmechanismen Folge auf eine Achillessehnenverlängerung zu sein.

Heikkinen, der zusammen mit seinen Kollegen auch die Achillessehnenlänge nach offener Achillessehennaht mit der nach konservativer Therapie verglich, untermauert seine These mit den Erkenntnissen aus einer weiteren Studie. Darin konnten die Autoren eineinhalb Jahre nach Achillessehnenruptur nicht nur eine signifikant größere Achillessehnenverlängerung nach konservativer Therapie als nach offener Naht feststellen, sondern auch eine signifikant stärker ausgeprägte Atrophie des M. soleus als auch eine geringere isokinetische Plantarflexionskraft. Aufgrund ihrer Ergebnisauswertung kommen die Autoren zu der Erkenntnis, dass die stärkere Achillessehnenverlängerung nach konservativer Therapie die Atrophie des M. soleus mit zu verantworten hat (11).

Eine Achillessehnenverlängerung hinterlässt jedoch nicht nur eine Muskelatrophie und eine verminderte plantare Flexionskraft, sie hat zudem maßgeblichen Einfluss auf den Bewegungsumfang des oberen Sprunggelenks. Das Ziel der zweiten Arbeit war es, die funktionellen Defizite im alltäglichen Gangbild zu identifizieren und den Einfluss der strukturellen Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit auf das Ergebnis zu beschreiben (135). Zu diesem Zweck wurde die Gelenkbeweglichkeit des oberen und unteren Sprunggelenks während des Gangs in der Ebene und auf der Treppe mit einer videobasierten 3D-Bewegungsanalyse aufgezeichnet. Darüber hinaus wurden der Wadenumfang und die Achillessehnenlänge seitenvergleichend bestimmt und PROMs erhoben (135).

Hinsichtlich des klinischen Ergebnisses und des Aktivitätsniveaus unterschieden sie die randomisierten Patienten (135) nicht von der gesamten Studienpopulation (134) oder vergleichbarer Untersuchungen (55,119). Auch in dieser Studie konnte nur die Hälfte der Patienten ihr vor der Achillessehnenruptur bestehendes Aktivitätsniveau wieder erreichen. Interessanterweise wurden selbst nach mehreren Jahren nach Achillessehnenruptur noch bestehende strukturelle Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit aufgedeckt. Auf der verletzten Seite zeigte sich sowohl ein signifikant verminderter Wadenumfang als auch eine signifikant verlängerte Achillessehne, was zudem auf einem statistischen Niveau miteinander korrelierte. Insbesondere diejenigen Patienten, die eine Umfangsminderung der Wade von über 2 cm im Vergleich zur Gegenseite aufwiesen, präsentierten signifikant schlechtere Score-Ergebnisse. Obgleich das Vorliegen einer Wadenatrophie nach Achillessehnenruptur hinlänglich beschrieben wurde, konnte in dieser Studie erstmals ein möglicher Schwellenwert postuliert werden: eine Umfangsdifferenz der Wade führte zu einem signifikant schlechterem Score-Ergebnis (135).

In der videobasierten Bewegungsanalyse demaskierten sich vor allem im oberen Sprunggelenk Veränderungen des Bewegungsumfangs. So wurde auf der Rupturseite eine signifikant vermehrte Dorsalextension bei gleichzeitig signifikant verminderter Plantarflexion, bzw. gesamten Bewegungsumfang gemessen. Obwohl die Unterschiede nur wenige Winkelgrade ausmachten, so bleibt dennoch festzuhalten, dass diese Unterschiede signifikant waren. Entgegen früherer Studien von Nyström (144) oder Mortensen (145), in denen noch keine signifikante Korrelation zwischen den damals mittels Goniometer gemessenen Bewegungsmaße und der Achillessehnenverlängerung nachgewiesen werden konnte, ließ sich nun erstmals eine Wechselbeziehung herstellen (135).

Um eine vollständige Rehabilitation zu gewährleisten, scheint die Ausheilung der Achillessehne in der korrekten Länge also eine unabdingbare Voraussetzung zu sein (135,150).

Neben einer Achillessehnenverlängerung kann es posttraumatisch jedoch zu weiteren strukturellen Veränderungen der Sehne kommen, die selbstverständlich auch die sehrentypischen Eigenschaften wie Dehnbarkeit und Steifigkeit beeinträchtigen können. Bei der Kraftübertragung einer muskulären Kontraktion auf den Knochen spielt die Sehne mit ihren biomechanischen Eigenschaften eine elementare Rolle. Dabei dient die intakte Sehne nicht nur der reinen Kraftübertragung, sondern sie kann infolge ihrer Dehnbarkeit auch Belastungsspitzen am Knochen abfedern, die durch Muskelkontraktionen zwangsläufig entstehen. Darüberhinaus speichert sie die aufgenommene Energie und gibt diese als kinetische Energie wieder frei (36). Eine vermehrte Sehnensteifigkeit hat somit durch die verminderte Aufnahme und Abgabe von Energie einen entscheidenden Einfluss auf die Kraftübertragung (150).

Während fetales Sehnengewebe die Fähigkeit besitzt, narbenfrei auszuheilen, hat eine adulte Sehne diese Eigenschaft verloren (158,159). Innerhalb der einzelnen Phasen der Sehnenheilung (Entzündungsphase, Proliferationsphase, Remodelling-Phase) kommt es daher strukturellen Veränderungen der Sehnenarchitektur (Ausrichtung von Tenozyten, Zusammensetzung der extrazellulären Matrix), in dessen Folge die Sehne ihre biomechanischen Eigenschaften wie Dehnbarkeit, Elastizität oder Steifigkeit verändert (36). Die strukturelle Narbe der Sehne hinterlässt somit auch eine biomechanische „Narbe“. Zwar können im Laufe der bis zu einem Jahr andauernden Remodelling-Phase die biomechanischen Qualitäten des Narbengewebes sich denen des nativen Sehnengewebes wieder annähern, dessen Ausgangsniveau erreichen sie hingegen nicht (30,36,160).

Es ist daher anzunehmen, dass die veränderten biomechanischen Sehneneigenschaften zwangsläufig auch funktionelle Defizite in der Rehabilitation nach sich ziehen. Während die Frühphase der Sehnenheilung vor allem in Tiermodellen intensiv erforscht worden ist, ist

wenig über die veränderten biomechanischen Eigenschaften einer geheilten Achillessehne und ihrem Einfluss auf das Gangbild bekannt.

Dieses Ziel wurde mit der dritten Arbeit verfolgt (136). Die nach Achillessehnennaht veränderten biomechanischen Sehnenqualitäten wie Dehnbarkeit und Steifigkeit wurden während der maximalen Plantarflexion seitenvergleichend erfasst sowie ihr Einfluss auf Bodenreaktionskraft untersucht. Selbst nach einem mittelfristigen Verlauf von 2-6 Jahren konnten noch relevante Veränderungen aller gemessenen biomechanischen Sehneneigenschaften nachgewiesen werden. Die „biomechanische Narbe“ der geheilten Achillessehne äußerte sich im Seitenvergleich mit einer signifikant verminderten Elongation (*elongation*: Verlängerung der Sehne in mm während einer isokinetischer Kontraktion im Vergleich zur Ausgangslänge) und Dehnbarkeit (*strain*: Dehnbarkeit der Sehne in % im Bezug auf die Ausgangslänge) sowie einer signifikant vermehrten Gesamtlänge und Steifigkeit der Sehne (*stiffness*: die Steifigkeit der Sehne in N/mm; definiert als intrinsischer Widerstand der Sehne gegenüber einer Längenzunahme, der sich aus dem Quotienten (Muskel)Kraft/Länge berechnet und der Steigung der Kraft-Längen-Kurve entspricht). Auf der ehemaligen Rupturseite war nicht nur die maximale isometrische Kontraktion (MVIC) signifikant vermindert, sondern es konnte interessanterweise die vermehrte Sehnensteifigkeit und nicht die Achillessehnenlänge mit einer Abnahme der Bodenreaktionskraft (*plantarflexion moment*) in Verbindung gebracht werden (136).

Die Studie konnte erstmals belegen, dass selbst im mittel- bis langfristigen Follow-up nach Achillessehnenruptur, eine „biomechanische Narbe“ innerhalb der Sehne verbleibt, die funktionelle Defizite beim Gang oder der Plantarflexionskraft hinterlässt (136).

In diesem Zusammenhang ist die vermehrte Sehnensteifigkeit ein interessanter Aspekt. In einem vereinfachten Modell kann man sich die Sehne als eine Zugfeder vorstellen, die durch eine Kraft F um eine Länge ΔL ausgelenkt wird. Die Steifigkeit der Feder (Federsteifigkeit oder Federkonstante; Formelzeichen D) definiert sich dabei aus dem Verhältnis der Kraft F zu der absoluten Auslenkung ΔL , also:

$$D = \frac{F}{\Delta L}$$

und entspricht somit der Kurvensteigung im Kraft-Längen-Diagramm. Die Federkonstante D lässt sich berechnen:

$$D = \frac{E \times A}{L}$$

wobei L der Ausgangslänge und A der Querschnittfläche der Feder entspricht. Der Faktor E wird als Elastizitätskoeffizient (oder auch: Elastizitätsmodul oder Young's Modul; Formelzeichen E) bezeichnet und stellt ein Materialkennwert dar. Er entspricht der Kurvensteigung im Spannungs-Dehnungs-Diagramm (vergleiche Abbildung 2). Über diese mathematische Annäherung an das klinische Phänomen einer vermehrten Sehnensteifigkeit wird deutlich, dass die Sehnensteifigkeit durch drei Parameter beeinflusst wird: der Sehnenlänge, dem Sehnenquerschnitt und dem Elastizitätskoeffizienten. Während die Sehnenlänge nach Achillessehnenruptur im Seitenvergleich zunimmt und somit gemäß o.g. Formel zu einer geringeren Steifigkeit führen würde, trägt der posttraumatisch vermehrte Sehnenquerschnitt mathematisch einer vermehrten Steifigkeit bei. Ebenso ist vorstellbar, dass das Narbengewebe einer geheilten Sehne andere Gewebeeigenschaften aufweist als eine native Sehne und somit über ein verändertes Elastizitätsmodul die Steifigkeit der Sehne beeinflusst wird.

Hinweise für eine strukturelle Narbe der Sehne und damit geänderten biomechanischen Eigenschaften finden sich in der Literatur. So zeigen tierexperimentelle Studien nach Tenotomie eine ungeordnete Faser- und Kollagenausrichtung als Zeichen einer unorganisierten Gewebestruktur (36,161,162). Auch die im Rahmen der Sehnenheilung dokumentierte Verschiebung von Kollagen Typ I zu einem vermehrten Anteil von Kollagen Typ III (139,163,164) lässt erahnen, dass sich infolge der geänderten Gewebekomposition und -architektur auch die biomechanischen Gewebeeigenschaften der Sehne im Verlauf der Sehnenheilung ändern (160,165-169). Es verwundert daher nicht, dass in tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden konnte, dass sich auch das Elastizitätsmodul der Sehne im Verlauf der Sehnenheilung verändert (170), bzw. die Sehne posttraumatisch eine verminderte Zugfestigkeit sowie vermehrte Steifigkeit aufwies (160).

Doch nicht nur die Sehnenheilung verändert die biomechanischen Eigenschaften der Muskel-Sehnen-Einheit, sondern auch die Nachbehandlung. Eindrucksvoll konnte der Einfluss der Immobilisation auf die strukturelle und funktionelle Narbe des Triceps Surae durch Shin und Kollegen dargestellt werden. In einer Studie bekamen freiwillige Probanden eine vierwöchige Entlastung des Beins verordnet. Die Arbeitsgruppe konnte im Anschluss an diese Ent-

lastungsphase bei den Probanden nicht nur eine rund 50 % Abnahme der Muskelkraft der Wadenmuskulatur, sondern auch ein um knapp 20 % reduziertes Elastizitätsmodul der Achillessehne feststellen. Nach sechswöchiger Physiotherapie wurden die Ausgangswerte wieder erreicht werden (171).

Neben strukturellen Veränderungen der Muskulatur des Triceps surae, die sich in einer vermehrten Muskelatrophie und fettiger Degeneration äußern, kommt es nach Achillessehnenruptur im Rahmen der Sehnenheilung offensichtlich auch zu Strukturveränderungen der Achillessehne selbst, die deren biomechanische Eigenschaften maßgeblich beeinträchtigen. Es überrascht daher nicht, dass eine strukturelle Narbe des Triceps surae entscheidenden Einfluss auf dessen Funktion bei der Erfüllung seiner statischen und dynamischen Aufgaben hat.

3.3 Die Nachbehandlung

Die Rehabilitation nach Verletzungen ist ein elementarer Bestandteil sowohl der konservativen als auch der operativen Therapie. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Achillessehnenruptur, deren späteres Ergebnis durch die Rehabilitation entscheidend mitbestimmt wird, wie Vergleiche zwischen immobilisierender und früh-funktioneller Nachbehandlung eindrucksvoll zeigen konnten (71,81-85,127,172,173).

Die positiven Einflüsse der früh-funktionellen Mobilisation wurden jedoch nicht nur in klinischen RCTs nachgewiesen werden, sondern sie lassen sich auch histologisch und biomechanisch erklären. In einem Maus-Modell untersuchten Palmes und Kollegen den Einfluss der postoperativen Mobilisation auf die Sehnenheilung tenotomierter Achillessehnen. Dabei stellten sie fest, dass nach einer früh-funktioneller Nachbehandlung die biomechanischen Eigenschaften der Sehne, wie beispielsweise Reißfestigkeit (*load to failure*) und Steifigkeit frühzeitiger wiederhergestellt waren als nach postoperativer Immobilisation. Darüber hinaus konnten die Forscher beobachten, dass die Sehnenstruktur nach früh-funktioneller Mobilisation histologisch reifer und geordneter erschien und damit dem nativen Sehngewebe der Kontrollgruppe eher entsprach als das Sehngewebe der Immobilisationsgruppe (174). Sie folgerten daraus, dass die postoperative Immobilisation nicht nur die Sehnenheilung verzögere, sondern zudem zu einer langanhaltenden Beeinträchtigung der biomechanischen Eigenschaften der Sehne führen würde (174).

Der Mechanismus, der diesem Phänomen zugrunde liegt, wird Mechanotransduktion genannt. Hierunter versteht man die Fähigkeit der Tenozyten, einen mechanischen Reiz über Signaltransduktion in die Synthese von Proteinen umzuwandeln (175). Ähnlich dem Wolff'schen Gesetz über die Transformation von Knochen, können die mechanosensiblen

Tenocyten somit die sie umgebende extrazelluläre Matrix umbauen und die Sehne so an mechanische Belastungen anpassen (30,175). Die Sekretion von Wachstumsfaktoren (z. B. TGF- β) und Interleukine (IL-6) scheint hierbei eine Rolle zu spielen (176-178). Die physiologische Belastung stellt also einen für die Sehne wichtigen mechanischen Reiz dar, der die Proliferation von Fibroblasten regelt, die Kollagensynthese und -ausrichtung steuert und hierüber eine Sehnenhomöostase aufrecht erhält (30,36,179). Im Vergleich zur Immobilisation führt dies zu einer erhöhten Reißfestigkeit der Sehne und einem vermehrten Sehnenquerschnitt sowie zu geringen Weichteiladhäsionen (30,180-182).

Die während der früh-funktionellen Nachbehandlung auf die Sehne einwirkenden mechanischen Reize sorgen somit dafür, dass die Sehne während der Heilungsphase ihre natürliche Sehnenstruktur und ihre biomechanischen Eigenschaften annäherungsweise wiedererlangt. Dies gilt selbstverständlich nicht nur für die Sehne, sondern auch für den Muskel, da nach früh-funktioneller Mobilisation eine geringere Wadenatrophie beobachtet wird (183). Es lässt sich also festhalten, dass die Ausbildung der strukturellen Narbe des Triceps surae durch die Wahl der Nachbehandlung beeinflussbar ist.

Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen einer Pilotstudie (137) die Auswirkungen zweier unterschiedlicher früh-funktioneller Nachbehandlungskonzepte auf die Entwicklung der Sehneigenschaften und das Gangbild untersucht. Im Gegensatz zu den bisherigen Studien, die die posttraumatischen Sehneigenschaften und die Funktion nach immobilisierender wie nach früh-funktioneller Rehabilitation zu einem späten Zeitpunkt der Sehnenheilung beschreiben, war es das Ziel der Pilotstudie, die Sehneigenschaften (Verlängerung, Steifigkeit, Dehnbarkeit) in der frühen Rehabilitationsphase (8. und 12. postoperative Woche) zu beschreiben und den Einfluss der Nachbehandlung auf diese Sehnenqualitäten, das plantare Drehmoment sowie das Gangbild zu untersuchen. Anstelle der sonst vielfach untersuchten Immobilisation (Entlastung) wurden mit Teil- versus Vollbelastung zwei unterschiedliche Konzepte der früh-funktionellen Nachbehandlung miteinander verglichen.

Die Frage, die sich also stellte, war, ob bereits in der Frühphase der Sehnenheilung sich die Sehneigenschaften durch die Wahl einer forcierten Nachbehandlung so modulieren lassen, dass sie den nativen Sehneigenschaften der Gegenseite sich annähern lassen.

Obwohl in der frühen postoperativen Phase signifikante Veränderungen aller Sehneigenschaften im Seitenvergleich festgestellt werden konnten, führte eine Mobilisation mit Vollbelastung im Vergleich zur Teilbelastung nicht zu einer signifikanten Achillessehnenverlängerung oder erhöhten Re-Rupturrate. Auch die anderen Parameter wie Sehnensteifigkeit, Dehnbarkeit oder das plantare Drehmoment unterschieden sich in den beiden Nachbehandlungsgruppen nicht signifikant voneinander.

Die aufgestellte Hypothese, dass nach postoperativer Vollbelastung in der Frühphase eine schnellere Rehabilitation der Sehneneigenschaften eintritt, musste daher verworfen werden. Natürlich müssen die Ergebnisse noch an einem größeren Kollektiv in Langzeituntersuchungen verifiziert werden.

Nichtsdestotrotz scheint eine frühe Vollbelastung mit einer forcierten postoperativen Krankengymnastik im Vergleich zur Teilbelastung nicht zu einer erhöhten Komplikationsrate wie beispielsweise zu einer erhöhten Re-Rupturrate oder einer vermehrten Achillessehnenverlängerung zu führen, so dass auch für die minimal-invasive Nahttechnik mit dem Dresdener Instrument eine frühe Vollbelastung mit Spitzfußorthese unbedenklich erscheint. Dieses Ergebnis konnte in einer kürzlich erschienenen RCT bestätigt werden (184). Auch Braunstein et al. empfehlen in ihrer 2015 erschienenen Metaanalyse als Nachbehandlung für eine minimal-invasive Achillessehnennaht eine sofortige Vollbelastung und krankengymnastische Bewegungsübungen des oberen Sprunggelenks bis zur Neutralebene (84).

3.4 Der Faktor X: Perspektiven zur Modulation der Sehnenheilung

Wie bereits eingangs erwähnt, wird das funktionelle Ergebnis nach Achillessehnenruptur einerseits durch die Vermeidung von Komplikationen und andererseits durch die Rekonstruktion und Rehabilitation der Muskel-Sehnen-Einheit bestimmt (siehe Abbildung 5). In mehreren Studien konnten die minimal-invasiven Nahttechniken durch eine sehr geringe kumulierte Komplikationsrate überzeugen (55,95,116,117,119,120,134) (vergleiche Tabelle 1), so dass die Therapiewahl zur Behandlung der Achillessehnenruptur aus Sicht der Komplikationsrate für den Freizeitsportler und Risikopatienten geklärt zu sein scheint. Auch in punkto der Nachbehandlung zur Rehabilitation des Triceps surae konnte in vielen Studien die Überlegenheit der früh-funktionellen Mobilisation belegt werden (71,81-85,127,172,173). Nichtsdestotrotz erreichen nicht alle Patienten nach einer Achillessehnenruptur wieder ihr ursprüngliches Aktivitätsniveau. Es scheinen daher weitere Faktoren und Prozesse innerhalb der Sehnenheilung zu existieren, die über die ursprüngliche Therapie und deren Nachbehandlung hinaus, maßgeblichen Einfluss auf das funktionelle Ergebnis nehmen.

Bei der retrospektiven Nachuntersuchung unserer Studienpopulation fiel auf, dass das Intervall zwischen Rupturereignis und Operation einen Einfluss auf das postoperative Ergebnis zu haben scheint (134). Obwohl alle Patienten innerhalb von zehn Tagen operiert wurden, schnitten diejenigen Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden operiert worden waren, schlechter ab als die, die einen späteren Operationstermin hatten. Interessanterweise erreichten die Patienten nach früherer Achillessehnennaht in der Nachuntersuchung nicht nur

signifikant geringe Score-Ergebnisse im Hannover-Score und ATRS, sondern schätzen zudem das subjektiv empfundene Schmerzniveau und ihre Funktionseinschränkungen in der VAS signifikant schlechter ein (134). Doch obwohl diese Unterschiede signifikant waren, sollten die Ergebnisse der Untersuchung kritisch bewertet werden, denn sie widersprechen denen einer kürzlich erschienen Studie. So konnten Park und Kollegen in ihrer Arbeit keine Unterschiede im Behandlungsergebnis in Abhängigkeit vom OP-Zeitpunkt herausfinden (185). Solange diese widersprüchliche Datenlage nicht durch größere Studien konkretisiert werden kann, sollte daher der Wahl des OP-Zeitpunkts noch keine zu große Bedeutung zukommen.

Grundsätzlich ist es jedoch sehr wohl vorstellbar, dass ein operativer Eingriff, der zu unterschiedlichen Zeitpunkten einer phasenweise ablaufenden Sehnenheilung durchgeführt wird, auch auf ein unterschiedliches Muster einer Genexpression von Matrixproteinen und Kollagene innerhalb der Sehne trifft. Infolge der unterschiedlichen Ausgangsbedingungen könnte so auch die Sehnenheilung eine Modulation erfahren. Unter den Matrixproteinen sind allen voran die Gruppe der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) sowie deren intrinsische Inhibitoren, die Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP), zu nennen. Beide Enzymgruppen befinden sich im gesunden Sehnenewebe in einem Gleichgewicht und sorgen für die Sehnenhomöostase (128). Eine Dysbalance des natürlichen Gleichgewichts zwischen MMPs und TIMPs soll zu einer veränderten Kollagenzusammensetzung und somit auch mit einer gestörten Sehnenheilung führen (130,132,133). Mittels Genexpressionsanalyse sowie Immunhistochemie von Achillessehnenewebe wurde die Genexpression von MMP, TIMP und anderer Strukturproteine der EZM sowie die Kollagenzusammensetzung zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Achillessehnenruptur (2-4 Tage, 5-6 Tage, >7 Tage) untersucht und mit Gewebeproben von gesundem Achillessehnen verglichen (139). Es konnte so erstmals gezeigt werden, dass mit zunehmendem Zeitintervall nach Achillessehnenruptur es zu einem signifikanten Anstieg der Score-Werte im histologischen Movin-Score kommt, was einer zunehmenden Sehnen Degeneration (vermehrte Zellclusterbildung, vermehrte Gefäßeinsprossung sowie gestörte Sehnenarchitektur mit zunehmendem Verlust an parallel ausgerichteten Kollagenfasern) entspricht (139). Dies kann möglicherweise mit der signifikant zunehmenden Expression der proteolytischen MMP-1 und -13 sowie der Gelatinase MMP-2 und -9 erklärt werden. Da in nativem Sehnenewebe keinerlei Genexpression von MMPs festgestellt werden konnte, liegt die Vermutung nahe, dass die Genaktivität dieser MMPs bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt (innerhalb von 48 Stunden) der Sehnenheilung hochreguliert wird, um die Sehnenmatrix und insbesondere dessen Kollagenfasern abzubauen. Dieser Kollagenabbau stellt bekanntermaßen den ersten Schritt der Sehnenheilung dar. Darüber hinaus wurde eine erhöhte Genaktivität von COL1A1 und COL3A1 im Vergleich zur gesunden Sehne gefunden. Das Verhältnis COL1A1/COL3A1 änderte sich hingegen nicht. Da auch die beiden

Inhibitoren TIMP-1 und -3 bereits in den ersten Tagen nach Achillessehnenruptur ein im Vergleich zu gesundem Sehngewebe verändertes Expressionsmuster aufwiesen, lässt sich vermuten, dass diese Proteine in der Frühphase der Sehnenheilung eine Rolle spielen.

Unklar ist hingegen, ob die festgestellten Veränderungen Bestandteil eines physiologischen Heilungsprozesses sind und wie sich ihr Einfluss auf die spätere biomechanische Sehnenqualität, bzw. das funktionelle Ergebnis auswirken wird (139). Einen möglichen Zusammenhang zwischen der MMP-Expression und dem Resultat nach Rekonstruktion der Rotatorenmanschette konnte hingegen die Arbeitsgruppe um Robertson herleiten. Im Rahmen ihrer Untersuchungen konnten sie feststellen, dass eine gesteigerte Expression von MMP-1 und -9 zum Zeitpunkt der Operation deutlich mit einem späteren Versagen der Manschettenrekonstruktion korrelierte (186).

Obwohl derartige Untersuchungen helfen, die humane Sehnenheilung zu entschlüsseln, werden weitere tiefgründige Studien erforderlich sein, um ein detailliertes Verständnis der einzelnen Matrix-Metalloproteinasen und ihrer Inhibitoren innerhalb der Sehnenheilung zu bekommen. Mit Hilfe dieses Wissens könnten dann MMP/TIMPs als biologische „Sehnenmarker“ genutzt werden, um einerseits einen optimalen OP-Zeitpunkt zu „definieren“, oder aber um andererseits die Sehnenheilung zu überwachen und eine pathologische Heilung zu detektieren. Vorstellbar wäre auch eine Überwachung des Sehnenstoffwechsels z. B. mit Hilfe der Mikrodialyse (187), die aus dem peritendinösen Raum Stoffwechselprodukte der Kollagensynthese messen kann (188).

Neben der Suche nach einem optimalen OP-Zeitpunkt, stellt sich die Frage, wie die strukturelle und biomechanische Narbe des Triceps surae minimiert werden kann oder konkret: Wie lässt sich die Sehnenheilung so modulieren, dass die nativen biomechanischen Sehnenqualitäten wiedererlangt werden?

Eine Vielzahl von Studien untersucht die Verwendung von Wachstumsfaktoren, Stammzellen und Biomaterialien, um die Sehnenheilung zu unterstützen (33).

In einem Tiermodell wurden Ratten die Achillessehne tenotomiert und offen rekonstruiert. Intraoperativ wurde adjuvant eine Mischung aus verschiedenen Wachstumsfaktoren (bFGF: basic fibroblast growth factor, BMP-12: bone morphogenetic protein 12, TGF β 1: transforming growth factor beta 1) lokal appliziert (189). Der Cocktail aus Wachstumsfaktoren wurde dabei entweder intraoperativ unmittelbar lokal im „Ruptur“-Bereich injiziert oder über einen eingebrachten Kollagenschwamm kontrolliert abgegeben. Einer dritten Gruppe wurden die Wachstumsfaktoren sequentiell nach der Operation sowie nach 48 und 96 Stunden subkutan inji-

ziert. Nach 1, 2, 4 und 8 Wochen wurde die Sehnenheilung biomechanisch (Steifigkeit, Reißfestigkeit) sowie histologisch untersucht und mit einer Kontrollgruppe (Tiere mit tenotomierter Achillessehne und Sehnennaht aber ohne die Applikation von Wachstumsfaktoren) verglichen. In allen Versuchsgruppen konnte durch die Applikation von Wachstumsfaktoren im Vergleich zur Kontrollgruppe eine raschere Regeneration der biomechanischen Sehnenqualitäten wie auch eine histologisch verbesserte Sehnenstruktur erreicht werden. Dabei zeigte die Applikationsform der Wachstumsfaktoren über einen Kollagenschwamm vor allem in der Anfangsphase der Sehnenheilung die besten Ergebnisse (189). Derartige Kollagenschwämme könnten beispielsweise als adjuvante Therapieform bei der Sehnennaht von Hochleistungssportlern oder als perioperative Injektionstherapie zum Einsatz kommen, so die Autoren der Studie (189). Darüberhinaus könnte dieses Wissen genutzt werden, um ein Nahtmaterial zu entwickeln, welches analog zu den drug-eluting Stents in der Koronarangiographie oder zu den antibiotika-beschichteten Osteosynthesematerialien, während der Sehnenheilung verzögert Wachstumsfaktoren an die Sehnenumgebung abgibt. Auf diese Weise könnten Wachstumsfaktoren auch bei minimal-invasiven und perkutanen Verfahren zum Einsatz kommen.

Einen eher mechanistischen Ansatz, die Sehnenheilung von außen zu unterstützen verfolgt die Arbeitsgruppe um Ackermann (190,191). Die Forschergruppe untersuchte in einer randomisierten kontrollierten Studie an 150 Patienten mit Achillessehnenruptur den postoperativen Einfluss einer intermittierenden pneumatischen Kompression. Diese wurde über speziell in den Nachbehandlungstiefel eingebrachte Luftkissen während der Frühphase der postoperativen Rehabilitation auf die Wade ausgeübt. Als Kontrollgruppe dienten einerseits Patienten mit Achillessehnenruptur, die postoperativ im Spitzfußgips immobilisiert wurden, sowie andererseits gesunde Probanden, die entweder den Nachbehandlungstiefel mit zusätzlicher Wadenkompression trugen oder in einem Spitzfußgips immobilisiert wurden. Mittels Mikrodialyse der peritendinösen Flüssigkeit konnte in der Patientengruppe, die mit intermittierender, pneumatischer Kompression nachbehandelt wurden, ein signifikanter Anstieg der Kollagen-I-Vorstufe dem Prokollagens Typ I festgestellt werden. Diesen Anstieg fanden die Forscher unabhängig davon, ob eine Achillessehnenruptur vorlag oder nicht, also auch in der gesunden Kontrollgruppe (191). Sie schlussfolgerten daraus, dass eine intermittierende pneumatische Kompression möglicherweise durch die dadurch verbesserte Mikrozirkulation auch den Stoffwechsel von gesunden Sehnen anregt (191).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Achillessehnenruptur ist eine der häufigsten Sehnenrupturen des Menschen, deren Inzidenz nicht nur durch die wachsende Bedeutung des Freizeitsports in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen ist (60,61). Trotz gestiegenem wissenschaftlichen Interesse gibt es noch immer keinen international gültigen Konsens für eine Therapie, die einerseits sicher Komplikationen vermeidet und andererseits zuverlässig die Funktion des Triceps surae wiederherstellt.

Minimal-invasive Techniken, wie beispielsweise die minimal-invasive Achillessehnennaht mit dem Dresdener Instrument haben mit einer kumulierten Komplikationsrate von 2-5 % studienübergreifend (55,119,120,134) die geringste Komplikationsrate an operativen (Infektion, Nervenläsion) wie nicht-operativen (Re-Ruptur) Komplikationen.

Trotz niedriger Komplikationsrate offenbarten sich in den durchgeführten Studien auch nach minimal-invasiver Achillessehnennaht mit dem Dresdener Instrument funktionelle Defizite. Knapp ein Viertel der freizeitsportorientierten Patienten konnte nicht mehr an ihr vorheriges Leistungsniveau anknüpfen. Im Seitenvergleich ließen sich strukturelle wie auch biomechanische Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit detektieren. Strukturelle Veränderungen, wie eine vermehrte Muskelatrophie äußerten sich durch signifikant geringere Score-Ergebnisse, während eine Achillessehnenverlängerung vorrangig mit einer signifikant alterierten Sprunggelenkskinematik beim Gang in der Ebene und auf der Treppe assoziiert war (135). Abgesehen von diesen strukturellen Veränderungen der Muskel-Sehnen-Einheit konnten selbst im mittel- bis langfristigen Verlauf nach Achillessehnennaht noch verminderte biomechanische Sehnenqualitäten in Form einer signifikant verringerten Dehnbarkeit, bzw. signifikant erhöhten Steifigkeit nachgewiesen werden. Insbesondere die vermehrte Sehnensteifigkeit korrelierte mit abnehmenden plantaren Bodenreaktionskräften (136). Es überrascht daher nicht, dass die strukturelle wie auch biomechanische „Narbe“ des Triceps surae maßgeblichen Einfluss auf dessen Funktion bei der Erfüllung seiner statischen und dynamischen Aufgaben nimmt.

Die Frage, die sich hieran anschließt, ist, in wie weit die Sehnenheilung extrinsisch so moduliert werden kann, dass die Muskel-Sehnen-Einheit seine ursprüngliche Funktion vollständig wiedererlangt.

Eine adäquate Nachbehandlung spielt hierbei elementare Rolle. Vielfach wurde in den vergangenen zwei Jahrzehnten der Stellenwert der früh-funktionellen Mobilisation nach Achillessehnenruptur hervorgehoben. Über den Mechanismus der Mechanotransduktion, der durch den mechanischen Reiz der früh-funktionellen Mobilisation initiiert wird, kommt es im

Gegensatz zur immobilisierenden Nachbehandlung zu Ausbildung eines histologisch reiferen Sehngewebes, welches dem strukturellen Aufbau von nativem Gewebe näher kommt. In einer Pilotstudie wurde daher der Einfluss der Vollbelastung mit frühzeitigem Beginn der Krankengymnastik im Vergleich zur herkömmlichen Mobilisation mit Teilbelastung auf die biomechanischen Sehnenqualitäten in der Frühphase der postoperativen Rehabilitation untersucht (137). Entgegen der Annahme konnte allerdings weder eine signifikante Verbesserung der Sehneneigenschaften noch zu eine schnellere Rehabilitation festgestellt werden. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass eine frühe Vollbelastung nicht mit einer signifikanten Achillessehnenverlängerung vergesellschaftet ist und somit auch für die postoperative Mobilisation nach minimal-invasiver Naht zulässig ist (137).

Neben einem früh-funktionellen Nachbehandlungskonzept mögen weitere Faktoren das Ergebnis positiv beeinflussen. So zeigte es sich in der retrospektiven Untersuchung (134), dass diejenigen Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden operiert worden waren, ein signifikant schlechteres Ergebnis in den PROMs erreichten sowie ihr eigenes Abschneiden subjektiv schlechter einschätzen, als die Patienten, die im Intervall 2. - 10. Tag nach Achillessehnenruptur sich einer Operation unterzogen hatten. Vor dem Hintergrund, dass die Sehnenheilung phasenweise abläuft, ist es also denkbar, dass eine zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfindende Operation auf ein unterschiedliches Expressionsmuster von Matrixproteinen, wie MMPs oder TIMPs trifft. In der Tat, zeigten sich je nach Rupturalter im Vergleich zu gesundem Sehngewebe ganz unterschiedliche Expressionsmuster an Matrixproteinen und Kollagenen. Mit zunehmend späteren OP-Zeitpunkten fand sich ein Kollagenabbau wie auch eine fortgeschrittene Sehnendegeneration, die möglicherweise mit der zunehmenden proteolytischen Aktivität einzelner MMPs zusammenhängen könnten. Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt die physiologische oder auch pathophysiologische Rolle der einzelnen MMPs und TIMPs noch unklar ist, sind weitere Studien gefordert, die molekularbiologischen Prozesse der Sehnenheilung zu entschlüsseln, um ein tieferes Verständnis dieses komplexen Vorganges zu bekommen.

Nichtsdestotrotz muss neben der Grundlagenforschung auch die klinische Datenlage verbessert und strukturiert werden, denn bei der Suche nach der optimalen Therapieform der Achillessehnenruptur kommt sicherlich die heterogene Studienlage erschwerend hinzu. Das Editorial Board der Fachzeitschrift *Foot and Ankle International* hat aus ähnlichen Beweggründen versucht, die Publikationsflut der Artikel über Sprunggelenkprothetik zu reglementieren, indem es klare Eingangsparameter definiert hat, die für eine Publikation in dem Journal zwingend erforderlich sind (192). Neben einer Verbesserung der Studienqualität erhoffte man sich so auch eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studien untereinander. Eine ähnliche Situation trifft auch auf die immense Studienlage der Achillessehnenruptur zu.

5. Literaturverzeichnis

1. Cohen JC. Anatomy and biomechanical aspects of the gastrocnemius complex. *Foot Ankle Clin* 2009, Dec;14(4):617-26.
2. Doral MN, Alam M, Bozkurt M, Turhan E, Atay OA, Dönmez G, Maffulli N. Functional anatomy of the achilles tendon. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010, May;18(5):638-43.
3. Dalmau-Pastor M, Fargues-Polo B, Casanova-Martínez D, Vega J, Golanó P. Anatomy of the triceps surae: A pictorial essay. *Foot Ankle Clin* 2014, Dec;19(4):603-35.
4. Winter DA. Energy generation and absorption at the ankle and knee during fast, natural, and slow cadences. *Clin Orthop Relat Res* 1983, May(175):147-54.
5. Honeine JL, Schieppati M, Gagey O, Do MC. The functional role of the triceps surae muscle during human locomotion. *PLoS One* 2013;8(1):e52943.
6. Haxton HA. Absolute muscle force in the ankle flexors of man. *J Physiol* 1944, Dec 15;103(3):267-73.
7. Silver RL, de la Garza J, Rang M. The myth of muscle balance. A study of relative strengths and excursions of normal muscles about the foot and ankle. *J Bone Joint Surg Br* 1985, May;67(3):432-7.
8. Heikkinen J, Lantto I, Piilonen J, Flinkkilä T, Ohtonen P, Siira P, et al. Tendon length, calf muscle atrophy, and strength deficit after acute achilles tendon rupture: Long-Term follow-up of patients in a previous study. *J Bone Joint Surg Am* 2017, Sep 20;99(18):1509-15.
9. Häggmark T, Eriksson E. Hypotrophy of the soleus muscle in man after achilles tendon rupture. Discussion of findings obtained by computed tomography and morphologic studies. *Am J Sports Med* 1979;7(2):121-6.
10. Del Buono A, Chan O, Maffulli N. Achilles tendon: Functional anatomy and novel emerging models of imaging classification. *Int Orthop* 2013, Apr;37(4):715-21.
11. Heikkinen J, Lantto I, Flinkkila T, Ohtonen P, Niinimaki J, Siira P, et al. Soleus atrophy is common after the nonsurgical treatment of acute achilles tendon ruptures. *Am J Sports Med* 2017, Mar 1:363546517694610.
12. Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973, Jan;18(1):111-29.
13. Howald H. Training-induced morphological and functional changes in skeletal muscle. *Int J Sports Med* 1982, Feb;3(1):1-12.
14. Garrett WE, Califf JC, Bassett FH. Histochemical correlates of hamstring injuries. *Am J Sports Med* 1984;12(2):98-103.
15. Maffulli N, Testa V, Capasso G. Achilles tendon rupture in athletes: Histochemistry of the triceps surae muscle. *J Foot Surg* 1991;30(6):529-33.
16. Booth FW. Time course of muscular atrophy during immobilization of hindlimbs in rats. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1977, Oct;43(4):656-61.
17. Apaydin N, Bozkurt M, Loukas M, Vefali H, Tubbs RS, Esmer AF. Relationships of the sural nerve with the calcaneal tendon: An anatomical study with surgical and clinical implications. *Surg Radiol Anat* 2009, May;31(10):775-80.
18. O'Brien M. The anatomy of the achilles tendon. *Foot Ankle Clin* 2005, Jun;10(2):225-38.

19. Dos Santos MA, Bertelli JA, Kechele PR, Duarte H. Anatomical study of the plantaris tendon: Reliability as a tendo-osseous graft. *Surg Radiol Anat* 2009, Jan;31(1):59-61.
20. Jakubietz MG, Jakubietz DF, Gruenert JG, Zahn R, Meffert RH, Jakubietz RG. Adequacy of palmaris longus and plantaris tendons for tendon grafting. *J Hand Surg Am* 2011, Apr;36(4):695-8.
21. CUMMINS EJ, ANSON BJ. The structure of the calcaneal tendon (of achilles) in relation to orthopedic surgery, with additional observations on the plantaris muscle. *Surg Gynecol Obstet* 1946, Jul;83:107-16.
22. Carr AJ, Norris SH. The blood supply of the calcaneal tendon. *J Bone Joint Surg Br* 1989, Jan;71(1):100-1.
23. Chen TM, Rozen WM, Pan WR, Ashton MW, Richardson MD, Taylor GI. The arterial anatomy of the achilles tendon: Anatomical study and clinical implications. *Clin Anat* 2009, Apr;22(3):377-85.
24. O'Brien M. Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 1997, Apr;7(2):55-61.
25. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: Healing and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2005, Jan;87(1):187-202.
26. Tipton CM, Matthes RD, Maynard JA, Carey RA. The influence of physical activity on ligaments and tendons. *Med Sci Sports* 1975;7(3):165-75.
27. Hess GP, Cappiello WL, Poole RM, Hunter SC. Prevention and treatment of overuse tendon injuries. *Sports Med* 1989, Dec;8(6):371-84.
28. Jozsa L, Lehto M, Kannus P, Kvist M, Reffy A, Vieno T, et al. Fibronectin and laminin in achilles tendon. *Acta Orthop Scand* 1989, Aug;60(4):469-71.
29. Kirkendall DT, Garrett WE. Function and biomechanics of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 1997, Apr;7(2):62-6.
30. Galloway MT, Lalley AL, Shearn JT. The role of mechanical loading in tendon development, maintenance, injury, and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2013, Sep 4;95(17):1620-8.
31. Carlstedt CA. Mechanical and chemical factors in tendon healing. Effects of indomethacin and surgery in the rabbit. *Acta Orthop Scand Suppl* 1987;224:1-75.
32. Jozsa L, Kannus P, Balint JB, Reffy A. Three-dimensional ultrastructure of human tendons. *Acta Anat (Basel)* 1991;142(4):306-12.
33. Docheva D, Müller SA, Majewski M, Evans CH. Biologics for tendon repair. *Adv Drug Deliv Rev* 2015, Apr;84:222-39.
34. Amiel D, Frank C, Harwood F, Fronck J, Akeson W. Tendons and ligaments: A morphological and biochemical comparison. *J Orthop Res* 1984;1(3):257-65.
35. Rees SG, Dent CM, Caterson B. Metabolism of proteoglycans in tendon. *Scand J Med Sci Sports* 2009, Aug;19(4):470-8.
36. Voleti PB, Buckley MR, Soslowsky LJ. Tendon healing: Repair and regeneration. *Annu Rev Biomed Eng* 2012;14:47-71.
37. Diamant J, Keller A, Baer E, Litt M, Arridge RG. Collagen; ultrastructure and its relation to mechanical properties as a function of ageing. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1972, Mar 14;180(1060):293-315.
38. Viidik A. Functional properties of collagenous tissues. *Int Rev Connect Tissue Res* 1973;6:127-215.
39. Butler DL, Grood ES, Noyes FR, Zernicke RF. Biomechanics of ligaments and tendons. *Exerc Sport Sci Rev* 1978;6:125-81.

40. Mosler E, Folkhard W, Knörzer E, Nemetschek-Gansler H, Nemetschek T, Koch MH. Stress-induced molecular rearrangement in tendon collagen. *J Mol Biol* 1985, Apr 20;182(4):589-96.
41. Kastelic J, Baer E. Deformation in tendon collagen. *Symp Soc Exp Biol* 1980;34:397-435.
42. Järvinen TA, Kannus P, Paavola M, Järvinen TL, Józsa L, Järvinen M. Achilles tendon injuries. *Curr Opin Rheumatol* 2001, Mar;13(2):150-5.
43. Kajikawa Y, Morihara T, Watanabe N, Sakamoto H, Matsuda K, Kobayashi M, et al. GFP chimeric models exhibited a biphasic pattern of mesenchymal cell invasion in tendon healing. *J Cell Physiol* 2007, Mar;210(3):684-91.
44. James R, Kesturu G, Balian G, Chhabra AB. Tendon: Biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *J Hand Surg Am* 2008, Jan;33(1):102-12.
45. Abrahamsson SO, Lundborg G, Lohmander LS. Recombinant human insulin-like growth factor-i stimulates in vitro matrix synthesis and cell proliferation in rabbit flexor tendon. *J Orthop Res* 1991, Jul;9(4):495-502.
46. Dahlgren LA, Mohammed HO, Nixon AJ. Expression of insulin-like growth factor binding proteins in healing tendon lesions. *J Orthop Res* 2006, Feb;24(2):183-92.
47. Vogel KG, Hernandez DJ. The effects of transforming growth factor-beta and serum on proteoglycan synthesis by tendon fibrocartilage. *Eur J Cell Biol* 1992, Dec;59(2):304-13.
48. Tsubone T, Moran SL, Subramaniam M, Amadio PC, Spelsberg TC, An KN. Effect of tgf-beta inducible early gene deficiency on flexor tendon healing. *J Orthop Res* 2006, Mar;24(3):569-75.
49. Lin TW, Cardenas L, Soslowsky LJ. Biomechanics of tendon injury and repair. *J Biomech* 2004, Jun;37(6):865-77.
50. Pufe T, Petersen W, Tillmann B, Mentlein R. The angiogenic peptide vascular endothelial growth factor is expressed in foetal and ruptured tendons. *Virchows Arch* 2001, Oct;439(4):579-85.
51. Rolf CG, Fu BS, Pau A, Wang W, Chan B. Increased cell proliferation and associated expression of pdgfrbeta causing hypercellularity in patellar tendinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2001, Mar;40(3):256-61.
52. Farkas LG, McCain WG, Sweeney P, Wilson W, Hurst LN, Lindsay WK. An experimental study of the changes following silastic rod preparation of a new tendon sheath and subsequent tendon grafting. *J Bone Joint Surg Am* 1973, Sep;55(6):1149-58.
53. Koob TJ, Summers AP. Tendon--bridging the gap. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2002, Dec;133(4):905-9
54. Hefti F, Stoll TM. [Healing of ligaments and tendons]. *Orthopade* 1995, Jun;24(3):237-45.
55. Amlang MH, Christiani P, Heinz P, Zwipp H. [Percutaneous technique for achilles tendon repair with the dresden instruments]. *Unfallchirurg* 2005, Jul;108(7):529-36.
56. Riede D. [Subcutaneous achilles tendon ruptures as typical sport injuries]. *Beitr Orthop Traumatol* 1965;12(11):739-41.
57. Möller A, Astron M, Westlin N. Increasing incidence of achilles tendon rupture. *Acta Orthop Scand* 1996, Oct;67(5):479-81.
58. Leppilahti J, Puranen J, Orava S. Incidence of achilles tendon rupture. *Acta Orthop Scand* 1996, Jun;67(3):277-9.
59. Maffulli N, Waterston SW, Squair J, Reaper J, Douglas AS. Changing incidence of achilles tendon rupture in scotland: A 15-year study. *Clin J Sport Med* 1999, Jul;9(3):157-60.

60. Lantto I, Heikkinen J, Flinkkilä T, Ohtonen P, Leppilahti J. Epidemiology of achilles tendon ruptures: Increasing incidence over a 33-year period. *Scand J Med Sci Sports* 2015, Feb;25(1):e133-8.
61. Ganestam A, Kallelose T, Troelsen A, Barfod KW. Increasing incidence of acute achilles tendon rupture and a noticeable decline in surgical treatment from 1994 to 2013. A nationwide registry study of 33,160 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016, Dec;24(12):3730-7.
62. Ho G, Tantigate D, Kirschenbaum J, Greisberg JK, Vosseller JT. Increasing age in achilles rupture patients over time. *Injury* 2017, Jul;48(7):1701-9.
63. CHRISTENSEN I. Rupture of the achilles tendon; analysis of 57 cases. *Acta Chir Scand* 1953, Aug 29;106(1):50-60.
64. Lea RB, Smith L. Rupture of the achilles tendon. Nonsurgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1968;60:115-8.
65. Jacobs D, Martens M, Van Audekercke R, Mulier JC, Mulier F. Comparison of conservative and operative treatment of achilles tendon rupture. *Am J Sports Med* 1978;6(3):107-11.
66. Nistor L. Surgical and non-surgical treatment of achilles tendon rupture. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 1981, Mar;63(3):394-9.
67. Häggmark T, Liedberg H, Eriksson E, Wredmark T. Calf muscle atrophy and muscle function after non-operative vs operative treatment of achilles tendon ruptures. *Orthopedics* 1986, Feb;9(2):160-4.
68. Cetti R, Christensen SE, Ejsted R, Jensen NM, Jorgensen U. Operative versus nonoperative treatment of achilles tendon rupture. A prospective randomized study and review of the literature. *Am J Sports Med* 1993;21(6):791-9.
69. Thermann H, Zwipp H, Tscherne H. [Functional treatment concept of acute rupture of the achilles tendon. 2 years results of a prospective randomized study]. *Unfallchirurg* 1995, Jan;98(1):21-32.
70. Willits K, Amendola A, Bryant D, Mohtadi NG, Giffin JR, Fowler P, et al. Operative versus nonoperative treatment of acute achilles tendon ruptures: A multicenter randomized trial using accelerated functional rehabilitation. *J Bone Joint Surg Am* 2010, Dec 1;92(17):2767-75.
71. Soroceanu A, Sidhwa F, Aarabi S, Kaufman A, Glazebrook M. Surgical versus nonsurgical treatment of acute achilles tendon rupture: A meta-analysis of randomized trials. *J Bone Joint Surg Am* 2012, Dec 5;94(23):2136-43.
72. Mundi R, Madden K, Bhandari M. Cochrane in CORR (®): Surgical interventions for treating acute achilles tendon ruptures (review). *Clin Orthop Relat Res* 2014, Jun;472(6):1703-8.
73. ARNER O, LINDHOLM A. Subcutaneous rupture of the achilles tendon; a study of 92 cases. *Acta Chir Scand Suppl* 1959;116(Suppl 239):1-51.
74. Inglis AE, Scott WN, Sculco TP, Patterson AH. Ruptures of the tendo achillis. An objective assessment of surgical and non-surgical treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1976, Oct;58(7):990-3.
75. Moller M, Lind K, Movin T, Karlsson J. Calf muscle function after achilles tendon rupture.. A prospective, randomised study comparing surgical and non-surgical treatment. *Scand J Med Sci Sports* 2002, Feb;12(1):9-16.
76. Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J, Brammar T, Parker M. Treatment of acute achilles tendon ruptures. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2005, Oct;87(10):2202-10.
77. Khan RJ, Carey Smith RL. Surgical interventions for treating acute achilles tendon ruptures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Sep 8(9):CD003674.

78. Keating JF, Will EM. Operative versus non-operative treatment of acute rupture of tendo achillis: A prospective randomised evaluation of functional outcome. *J Bone Joint Surg Br* 2011, Aug;93(8):1071-8.
79. Olsson N, Silbernagel KG, Eriksson BI, Sansone M, Brorsson A, Nilsson-Helander K, Karlsson J. Stable surgical repair with accelerated rehabilitation versus nonsurgical treatment for acute achilles tendon ruptures: A randomized controlled study. *Am J Sports Med* 2013, Dec;41(12):2867-76.
80. Lantto I, Heikkinen J, Flinkkila T, Ohtonen P, Siira P, Laine V, Leppilahti J. A prospective randomized trial comparing surgical and nonsurgical treatments of acute achilles tendon ruptures. *Am J Sports Med* 2016, Sep;44(9):2406-14.
81. Twaddle BC, Poon P. Early motion for achilles tendon ruptures: Is surgery important? A randomized, prospective study. *Am J Sports Med* 2007, Dec;35(12):2033-8.
82. Nilsson-Helander K, Silbernagel KG, Thomeé R, Faxén E, Olsson N, Eriksson BI, Karlsson J. Acute achilles tendon rupture: A randomized, controlled study comparing surgical and nonsurgical treatments using validated outcome measures. *Am J Sports Med* 2010, Nov;38(11):2186-93.
83. Brumann M, Baumbach SF, Mutschler W, Polzer H. Accelerated rehabilitation following achilles tendon repair after acute rupture - development of an evidence-based treatment protocol. *Injury* 2014, Nov;45(11):1782-90.
84. Braunstein M, Baumbach SF, Boecker W, Carmont MR, Polzer H. Development of an accelerated functional rehabilitation protocol following minimal invasive achilles tendon repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015, Sep 26.
85. Kauwe M. Acute achilles tendon rupture: Clinical evaluation, conservative management, and early active rehabilitation. *Clin Podiatr Med Surg* 2017, Apr;34(2):229-43.
86. Ma GW, Griffith TG. Percutaneous repair of acute closed ruptured achilles tendon: A new technique. *Clin Orthop Relat Res* 1977, Oct(128):247-55.
87. Klein W, Lang DM, Saleh M. The use of the ma-griffith technique for percutaneous repair of fresh ruptured tendo achillis. *Chir Organi Mov* 1991;76(3):223-8.
88. Lim J, Dalal R, Waseem M. Percutaneous vs. Open repair of the ruptured achilles tendon--a prospective randomized controlled study. *Foot Ankle Int* 2001, Jul;22(7):559-68.
89. Haji A, Sahai A, Symes A, Vyas JK. Percutaneous versus open tendo achillis repair. *Foot Ankle Int* 2004, Apr;25(4):215-8.
90. Cretnik A, Kosanovic M, Smrkolj V. Percutaneous versus open repair of the ruptured achilles tendon: A comparative study. *Am J Sports Med* 2005, Sep;33(9):1369-79.
91. Hockenbury RT, Johns JC. A biomechanical in vitro comparison of open versus percutaneous repair of tendon achilles. *Foot Ankle* 1990, Oct;11(2):67-72.
92. Webb JM, Bannister GC. Percutaneous repair of the ruptured tendo achillis. *J Bone Joint Surg Br* 1999, Sep;81(5):877-80.
93. Gigante A, Moschini A, Verdenelli A, Del Torto M, Ulisse S, de Palma L. Open versus percutaneous repair in the treatment of acute achilles tendon rupture: A randomized prospective study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008, Feb;16(2):204-9.
94. Kakiuchi M. A combined open and percutaneous technique for repair of tendo achillis. Comparison with open repair. *J Bone Joint Surg Br* 1995, Jan;77(1):60-3.

95. Assal M, Jung M, Stern R, Rippstein P, Delmi M, Hoffmeyer P. Limited open repair of achilles tendon ruptures: A technique with a new instrument and findings of a prospective multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2002, Feb;84-A(2):161-70.
96. McClelland D, Maffulli N. Percutaneous repair of ruptured achilles tendon. *J R Coll Surg Edinb* 2002, Aug;47(4):613-8.
97. Hsu AR, Jones CP, Cohen BE, Davis WH, Ellington JK, Anderson RB. Clinical outcomes and complications of percutaneous achilles repair system versus open technique for acute achilles tendon ruptures. *Foot Ankle Int* 2015, Nov;36(11):1279-86.
98. McWilliam JR, Mackay G. The internal brace for midsubstance achilles ruptures. *Foot Ankle Int* 2016, Jul;37(7):794-800.
99. Lill H, Moor C, Schmidt A, Echtermeyer V. [Current status of treatment of achilles tendon ruptures. Results of a nationwide survey in germany]. *Chirurg* 1996, Nov;67(11):1160-5.
100. Mattila VM, Huttunen TT, Haapasalo H, Sillanpää P, Malmivaara A, Pihlajamäki H. Declining incidence of surgery for achilles tendon rupture follows publication of major rcts: Evidence-influenced change evident using the finnish registry study. *Br J Sports Med* 2015, Aug;49(16):1084-6.
101. Sheth U, Wasserstein D, Jenkinson R, Moineddin R, Kreder H, Jaglal S. Practice patterns in the care of acute achilles tendon ruptures : Is there an association with level I evidence? *Bone Joint J* 2017, Dec;99-B(12):1629-36.
102. Wilkins R, Bisson LJ. Operative versus nonoperative management of acute achilles tendon ruptures: A quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Am J Sports Med* 2012, Sep;40(9):2154-60.
103. Jiang N, Wang B, Chen A, Dong F, Yu B. Operative versus nonoperative treatment for acute achilles tendon rupture: A meta-analysis based on current evidence. *Int Orthop* 2012, Apr;36(4):765-73.
104. Rebeccato A, Santini S, Salmaso G, Nogarin L. Repair of the achilles tendon rupture: A functional comparison of three surgical techniques. *J Foot Ankle Surg* 2001;40(4):188-94.
105. Don R, Ranavolo A, Cacchio A, Serrao M, Costabile F, Iachelli M, et al. Relationship between recovery of calf-muscle biomechanical properties and gait pattern following surgery for achilles tendon rupture. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2007, Feb;22(2):211-20.
106. Olsson N, Nilsson-Helander K, Karlsson J, Eriksson BI, Thomée R, Faxén E, Silbernagel KG. Major functional deficits persist 2 years after acute achilles tendon rupture. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011, Aug;19(8):1385-93.
107. Horstmann T, Lukas C, Merk J, Brauner T, Mündermann A. Deficits 10-years after achilles tendon repair. *Int J Sports Med* 2012, Jun;33(6):474-9.
108. Rosso C, Buckland DM, Polzer C, Sadoghi P, Schuh R, Weisskopf L, et al. Long-term biomechanical outcomes after achilles tendon ruptures. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013, Oct 27.
109. Lantto I, Heikkinen J, Flinkkila T, Ohtonen P, Kangas J, Siira P, Leppilähti J. Early functional treatment versus cast immobilization in tension after achilles rupture repair: Results of a prospective randomized trial with 10 or more years of follow-up. *Am J Sports Med* 2015, Jul 30.
110. Lawrence JE, Nasr P, Fountain DM, Berman L, Robinson AH. Functional outcomes of conservatively managed acute ruptures of the achilles tendon. *Bone Joint J* 2017, Jan;99-B(1):87-93.
111. Brorsson A, Grävare Silbernagel K, Olsson N, Nilsson Helander K. Calf muscle performance deficits remain 7 years after an achilles tendon rupture. *Am J Sports Med* 2018, Feb;46(2):470-7.

112. Mullaney MJ, McHugh MP, Tyler TF, Nicholas SJ, Lee SJ. Weakness in end-range plantar flexion after achilles tendon repair. *Am J Sports Med* 2006, Jul;34(7):1120-5.
113. Parekh SG, Wray WH, Brimmo O, Sennett BJ, Wapner KL. Epidemiology and outcomes of achilles tendon ruptures in the national football league. *Foot Ankle Spec* 2009, Dec;2(6):283-6.
114. Rozis M, Benetos I, Karampinas P, Polyzois V, Vlamis J, Pneumaticos S. Outcome of percutaneous fixation of acute achilles tendon ruptures. *Foot Ankle Int* 2018, Mar 1:1071100718757971.
115. Aktas S, Kocaoglu B. Open versus minimal invasive repair with achillon device. *Foot Ankle Int* 2009, May;30(5):391-7.
116. Bartel AF, Elliott AD, Roukis TS. Incidence of complications after achillon® mini-open suture system for repair of acute midsubstance achilles tendon ruptures: A systematic review. *J Foot Ankle Surg* 2014;53(6):744-6.
117. Davies H, Agrawal Y, Blundell C, Davies MB. Outcome following use of the achillon jig for the repair of acutely ruptured achilles tendons. *Injury* 2017, Jan 9.
118. Guillo S, Del Buono A, Dias M, Denaro V, Maffulli N. Percutaneous repair of acute ruptures of the tendo achillis. *Surgeon* 2013, Feb;11(1):14-9.
119. Keller A, Ortiz C, Wagner E, Wagner P, Mococain P. Mini-open tenorrhaphy of acute achilles tendon ruptures: Medium-term follow-up of 100 cases. *Am J Sports Med* 2014, Mar;42(3):731-6.
120. Prokop A, Dolezych R, Chmielnicki M. [Percutaneous suture of achilles tendon rupture - operation for beginners?]. *Z Orthop Unfall* 2016, Feb;154(1):58-62.
121. Metz R, van der Heijden GJ, Verleisdonk EJ, Kolfschoten N, Verhofstad MH, van der Werken C. Effect of complications after minimally invasive surgical repair of acute achilles tendon ruptures: Report on 211 cases. *Am J Sports Med* 2011, Apr;39(4):820-4.
122. Barfod KW, Sveen TM, Ganestam A, Ebskov LB, Troelsen A. Severe functional debilitations after complications associated with acute achilles tendon rupture with 9 years of follow-up. *J Foot Ankle Surg* 2017;56(3):440-4.
123. Mortensen HM, Skov O, Jensen PE. Early motion of the ankle after operative treatment of a rupture of the achilles tendon. A prospective, randomized clinical and radiographic study. *J Bone Joint Surg Am* 1999, Jul;81(7):983-90.
124. Porter MD, Shadbolt B. Randomized controlled trial of accelerated rehabilitation versus standard protocol following surgical repair of ruptured achilles tendon. *ANZ J Surg* 2015, May;85(5):373-7.
125. Kim U, Choi YS, Jang GC, Choi YR. Early rehabilitation after open repair for patients with a rupture of the achilles tendon. *Injury* 2017, Apr 25.
126. El-Akkawi AI, Joanroy R, Barfod KW, Kallemose T, Kristensen SS, Viberg B. Effect of early versus late weightbearing in conservatively treated acute achilles tendon rupture: A meta-analysis. *J Foot Ankle Surg* 2017, Sep 30.
127. Zhao JG, Meng XH, Liu L, Zeng XT, Kan SL. Early functional rehabilitation versus traditional immobilization for surgical achilles tendon repair after acute rupture: A systematic review of overlapping meta-analyses. *Sci Rep* 2017, Jan 5;7:39871.
128. Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: Healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6(2):181-90.
129. Ireland D, Harrall R, Curry V, Holloway G, Hackney R, Hazleman B, Riley G. Multiple changes in gene expression in chronic human achilles tendinopathy. *Matrix Biol* 2001, Jun;20(3):159-69.

130. Fu SC, Chan BP, Wang W, Pau HM, Chan KM, Rolf CG. Increased expression of matrix metalloproteinase 1 (MMP1) in 11 patients with patellar tendinosis. *Acta Orthop Scand* 2002, Dec;73(6):658-62.
131. Alfredson H, Lorentzon M, Bäckman S, Bäckman A, Lerner UH. CDNA-arrays and real-time quantitative PCR techniques in the investigation of chronic achilles tendinosis. *J Orthop Res* 2003, Nov;21(6):970-5.
132. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997;378(3-4):151-60.
133. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999, Jul 30;274(31):21491-4.
134. Manegold S, Tsitsilonis S, Schumann J, Gehlen T, Agres AN, Keller J, et al. Functional outcome and complication rate after percutaneous suture of fresh achilles tendon ruptures with the dresden instrument. *J Orthop Traumatol* 2018, Sep 18;19(1):19.
135. Manegold S, Tsitsilonis S, Gehlen T, Kopf S, Duda GN, Agres AN. Alterations in structure of the muscle-tendon unit and gait pattern after percutaneous repair of achilles tendon rupture with the dresden instrument. *Foot Ankle Surg* 2018, Apr 14.
136. Agres AN, Duda GN, Gehlen TJ, Arampatzis A, Taylor WR, Manegold S. Increased unilateral tendon stiffness and its effect on gait 2-6 years after achilles tendon rupture. *Scand J Med Sci Sports* 2015, Apr 23.
137. Agres AN, Gehlen TJ, Arampatzis A, Taylor WR, Duda GN, Manegold S. Short-term functional assessment of gait, plantarflexor strength, and tendon properties after achilles tendon rupture. *Gait Posture* 2018, Mar 5;62:179-85.
138. Movin T, Gad A, Reinholt FP, Rolf C. Tendon pathology in long-standing achillodynia. Biopsy findings in 40 patients. *Acta Orthop Scand* 1997, Apr;68(2):170-5.
139. Minkwitz S, Schmock A, Kurtoglu A, Tsitsilonis S, Manegold S, Wildemann B, Klätte-Schulz F. Time-Dependent alterations of mmps, timps and tendon structure in human achilles tendons after acute rupture. *Int J Mol Sci* 2017, Oct 20;18(10).
140. Wallace RG, Heyes GJ, Michael AL. The non-operative functional management of patients with a rupture of the tendo achillis leads to low rates of re-rupture. *J Bone Joint Surg Br* 2011, Oct;93(10):1362-6.
141. Möller M, Movin T, Granhed H, Lind K, Faxén E, Karlsson J. Acute rupture of tendon achillis. A prospective randomised study of comparison between surgical and non-surgical treatment. *J Bone Joint Surg Br* 2001, Aug;83(6):843-8.
142. Rosso C, Vavken P, Polzer C, Buckland DM, Studler U, Weisskopf L, et al. Long-term outcomes of muscle volume and achilles tendon length after achilles tendon ruptures. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013, Jun;21(6):1369-77.
143. Matles AL. Rupture of the tendo achilles: Another diagnostic sign. *Bull Hosp Joint Dis* 1975, Apr;36(1):48-51.
144. Nyström B, Holmlund D. Separation of tendon ends after suture of achilles tendon. *Acta Orthop Scand* 1983, Aug;54(4):620-1.
145. Mortensen NH, Saether J, Steinke MS, Staehr H, Mikkelsen SS. Separation of tendon ends after achilles tendon repair: A prospective, randomized, multicenter study. *Orthopedics* 1992, Aug;15(8):899-903.
146. Watson TW, Jurist KA, Yang KH, Shen KL. The strength of achilles tendon repair: An in vitro study of the biomechanical behavior in human cadaver tendons. *Foot Ankle Int* 1995, Apr;16(4):191-5.

147. Jaakkola JI, Hutton WC, Beskin JL, Lee GP. Achilles tendon rupture repair: Biomechanical comparison of the triple bundle technique versus the krakow locking loop technique. *Foot Ankle Int* 2000, Jan;21(1):14-7.
148. Zandbergen RA, de Boer SF, Swierstra BA, Day J, Kleinrensink GJ, Beumer A. Surgical treatment of achilles tendon rupture: Examination of strength of 3 types of suture techniques in a cadaver model. *Acta Orthop* 2005, Jun;76(3):408-11.
149. Ismail M, Karim A, Shulman R, Amis A, Calder J. The achillon achilles tendon repair: Is it strong enough? *Foot Ankle Int* 2008, Aug;29(8):808-13.
150. Maquirriain J. Achilles tendon rupture: Avoiding tendon lengthening during surgical repair and rehabilitation. *Yale J Biol Med* 2011, Sep;84(3):289-300.
151. la Fuente C, Cruz-Montecinos C, Schimidt HL, Henríquez H, Ruidiaz S, Carpes FP. Biomechanical properties of different techniques used in vitro for suturing mid-substance achilles tendon ruptures. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2017, Dec;50:78-83.
152. Lee SJ, Goldsmith S, Nicholas SJ, McHugh M, Kremenic I, Ben-Avi S. Optimizing achilles tendon repair: Effect of epitendinous suture augmentation on the strength of achilles tendon repairs. *Foot Ankle Int* 2008, Apr;29(4):427-32.
153. Suydam SM, Buchanan TS, Manal K, Silbernagel KG. Compensatory muscle activation caused by tendon lengthening post-achilles tendon rupture. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013, Apr 23.
154. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol* 1966, May;184(1):170-92.
155. Bergman RA, Afifi AK. The structure of the rabbit soleus muscle and the structural alterations resulting from tenotomy. *Johns Hopkins Med J* 1969, Mar;124(3):119-31.
156. Bagust J. The effects of tenotomy upon the contraction characteristics of motor units in rabbit soleus muscle. *J Physiol* 1979, May;290(2):1-10.
157. Booth BA, Mistovich RJ, Janout M, Stills HF, Laughlin RT. Fatty infiltration of the gastrocsoleus after tendo-achilles lengthening and gastrocnemius recession in a rabbit model. *Foot Ankle Int* 2009, Aug;30(8):778-82.
158. Beredjikian PK, Favata M, Cartmell JS, Flanagan CL, Crombleholme TM, Soslowsky LJ. Regenerative versus reparative healing in tendon: A study of biomechanical and histological properties in fetal sheep. *Ann Biomed Eng* 2003, Nov;31(10):1143-52.
159. Favata M, Beredjikian PK, Zgonis MH, Beason DP, Crombleholme TM, Jawad AF, Soslowsky LJ. Regenerative properties of fetal sheep tendon are not adversely affected by transplantation into an adult environment. *J Orthop Res* 2006, Nov;24(11):2124-32.
160. Bruns J, Kampen J, Kahrs J, Plitz W. Achilles tendon rupture: Experimental results on spontaneous repair in a sheep-model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000;8(6):364-9.
161. Steiner M. Biomechanics of tendon healing. *J Biomech* 1982;15(12):951-8.
162. Best TM, Collins A, Lilly EG, Seaber AV, Goldner R, Murrell GA. Achilles tendon healing: A correlation between functional and mechanical performance in the rat. *J Orthop Res* 1993, Nov;11(6):897-906.
163. Manske PR, Gelberman RH, Vande Berg JS, Lesker PA. Intrinsic flexor-tendon repair. A morphological study in vitro. *J Bone Joint Surg Am* 1984, Mar;66(3):385-96.

164. Russell JE, Manske PR. Collagen synthesis during primate flexor tendon repair in vitro. *J Orthop Res* 1990, Jan;8(1):13-20.
165. Liu SH, Yang RS, al-Shaikh R, Lane JM. Collagen in tendon, ligament, and bone healing. A current review. *Clin Orthop Relat Res* 1995, Sep(318):265-78.
166. Sasaki N, Odajima S. Stress-strain curve and young's modulus of a collagen molecule as determined by the x-ray diffraction technique. *J Biomech* 1996, May;29(5):655-8.
167. Waterston SW, Maffulli N, Ewen SW. Subcutaneous rupture of the achilles tendon: Basic science and some aspects of clinical practice. *Br J Sports Med* 1997, Dec;31(4):285-98.
168. Bressel E, McNair PJ. Biomechanical behavior of the plantar flexor muscle-tendon unit after an achilles tendon rupture. *Am J Sports Med* 2001;29(3):321-6.
169. Gimbel JA, Van Kleunen JP, Mehta S, Perry SM, Williams GR, Soslowsky LJ. Supraspinatus tendon organizational and mechanical properties in a chronic rotator cuff tear animal model. *J Biomech* 2004, May;37(5):739-49.
170. Nagasawa K, Noguchi M, Ikoma K, Kubo T. Static and dynamic biomechanical properties of the regenerating rabbit achilles tendon. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2008, Jul;23(6):832-8.
171. Shin D, Finni T, Ahn S, Hodgson JA, Lee HD, Edgerton VR, Sinha S. Effect of chronic unloading and rehabilitation on human achilles tendon properties: A velocity-encoded phase-contrast MRI study. *J Appl Physiol (1985)* 2008, Oct;105(4):1179-86.
172. Costa ML, MacMillan K, Halliday D, Chester R, Shepstone L, Robinson AH, Donell ST. Randomised controlled trials of immediate weight-bearing mobilisation for rupture of the tendo achillis. *J Bone Joint Surg Br* 2006, Jan;88(1):69-77.
173. McCormack R, Bovard J. Early functional rehabilitation or cast immobilisation for the postoperative management of acute achilles tendon rupture? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2015, Oct;49(20):1329-35.
174. Palmes D, Spiegel HU, Schneider TO, Langer M, Stratmann U, Budny T, Probst A. Achilles tendon healing: Long-term biomechanical effects of postoperative mobilization and immobilization in a new mouse model. *J Orthop Res* 2002, Sep;20(5):939-46.
175. Chiquet M, Renedo AS, Huber F, Flück M. How do fibroblasts translate mechanical signals into changes in extracellular matrix production? *Matrix Biol* 2003, Mar;22(1):73-80.
176. Skutek M, van Griensven M, Zeichen J, Brauer N, Bosch U. Cyclic mechanical stretching modulates secretion pattern of growth factors in human tendon fibroblasts. *Eur J Appl Physiol* 2001, Nov;86(1):48-52.
177. Heinemeier K, Langberg H, Olesen JL, Kjaer M. Role of tgf-beta1 in relation to exercise-induced type I collagen synthesis in human tendinous tissue. *J Appl Physiol (1985)* 2003, Dec;95(6):2390-7.
178. Heinemeier KM, Kjaer M. In vivo investigation of tendon responses to mechanical loading. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2011, Jun;11(2):115-23.
179. Davidson CJ, Ganion LR, Gehlsen GM, Verhoestra B, Roepke JE, Sevier TL. Rat tendon morphologic and functional changes resulting from soft tissue mobilization. *Med Sci Sports Exerc* 1997, Mar;29(3):313-9.
180. Yamamoto E, Hayashi K, Yamamoto N. Mechanical properties of collagen fascicles from stress-shielded patellar tendons in the rabbit. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 1999, Jul;14(6):418-25.
181. Maganaris CN, Paul JP. In vivo human tendinous tissue stretch upon maximum muscle force generation. *J Biomech* 2000, Nov;33(11):1453-9.

182. Wang JH. Mechanobiology of tendon. *J Biomech* 2006;39(9):1563-82.
183. Sorrenti SJ. Achilles tendon rupture: Effect of early mobilization in rehabilitation after surgical repair. *Foot Ankle Int* 2006, Jun;27(6):407-10.
184. Eliasson P, Agergaard AS, Couppé C, Svensson R, Hoeffner R, Warming S, et al. The ruptured achilles tendon elongates for 6 months after surgical repair regardless of early or late weightbearing in combination with ankle mobilization: A randomized clinical trial. *Am J Sports Med* 2018, Jun 1:363546518781826.
185. Park YH, Jeong SM, Choi GW, Kim HJ. How early must an acute achilles tendon rupture be repaired? *Injury* 2017, Jan 9.
186. Robertson CM, Chen CT, Shindle MK, Cordasco FA, Rodeo SA, Warren RF. Failed healing of rotator cuff repair correlates with altered collagenase and gelatinase in supraspinatus and subscapularis tendons. *Am J Sports Med* 2012, Sep;40(9):1993-2001.
187. Langberg H, Skovgaard D, Karamouzis M, Bülow J, Kjaer M. Metabolism and inflammatory mediators in the peritendinous space measured by microdialysis during intermittent isometric exercise in humans. *J Physiol* 1999, Mar 15;515 (Pt 3):919-27.
188. Valkering KP, Aufwerber S, Ranuccio F, Lunini E, Edman G, Ackermann PW. Functional weight-bearing mobilization after achilles tendon rupture enhances early healing response: A single-blinded randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016, Aug 18.
189. Majewski M, Heisterbach P, Jaquiéry C, Dürselen L, Todorov A, Martin I, et al. Improved tendon healing using bfgf, BMP-12 and tgf β 1 in a rat model. *Eur Cell Mater* 2018;35:318-34.
190. Greve K, Domeij-Arverud E, Labruto F, Edman G, Bring D, Nilsson G, Ackermann PW. Metabolic activity in early tendon repair can be enhanced by intermittent pneumatic compression. *Scand J Med Sci Sports* 2012, Aug;22(4):e55-63.
191. Abdul Alim M, Domeij-Arverud E, Nilsson G, Edman G, Ackermann PW. Achilles tendon rupture healing is enhanced by intermittent pneumatic compression upregulating collagen type I synthesis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017, Jul 1.
192. Van der Griend RA, Younger ASE, Buedts K, Chiodo CP, Coetzee JC, Ledoux WR et al. Total Ankle Arthroplasty: Minimum Follow-up Policy for Reporting Results and Guidelines for Reporting Problems and Complications Resulting in Reoperations. *Foot Ankle Int.* 2017 Jul;38(7):703-704.

6. Danksagung

Wissenschaft braucht einen Ursprung. Daher möchte ich zu allererst meinen chirurgischen Lehrern und Mentoren Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Perka, ärztlicher Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie, und natürlich dem ehemaligen ärztlichen Direktor des Centrums, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert P. Haas, für das von Ihnen geschaffene klinische wie wissenschaftliche Umfeld danken, welches mir herausragende Möglichkeiten bot.

Wissenschaft ist niemals eine Einzelleistung. Für ihre außergewöhnlich inspirierende und motivierende Art, die in vielen konstruktiven Diskussionen zu Problemlösungen und weiterführenden Ideen beitrug, möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Ing. Georg Duda, Direktor des Julius Wolff Instituts Berlin, und Frau Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Dr. Britt Wildemann, Leiterin der Experimentellen Unfallchirurgie Jena, bedanken. An dieser Stelle sind auch Frau Dr. Ing. Alison Agres, Frau Dr. rer. medic. Franka Klatte-Schulz sowie Frau Dr. Ing. Susann Minkwitz ganz besonders hervorzuheben. Ohne die ausgesprochen vertrauensvolle und ehrliche Zusammenarbeit wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Meinen beiden Kollegen und Freunden, Dr. med. Serafim Tsitsilonis und Dr. med. Alexander Springer, danke ich für ihre permanente und bedingungslose klinische wie auch wissenschaftliche Unterstützung. Es war mir eine große Freude und Ehre mit Euch zusammenarbeiten zu dürfen.

Im Rahmen meiner Danksagung möchte ich es nicht natürlich versäumen, mich bei den vielen Patienten zu bedanken, die sich im Namen der Wissenschaft zur Studienteilnahme bereit erklärt hatten. Auch Ihnen gebührt ein Dankeschön, denn ohne ihre Bereitschaft wären klinische Studien nicht möglich.

Wissenschaft kostet immer Zeit. Dies ist gleichbedeutend mit einem Verzicht für die Familie. Hierfür möchte ich mich vor allem bei meiner Frau Mascha und meinen Töchtern Charlotte und Marie entschuldigen. Es ist nicht selbstverständlich, diese Freiräume neben der bereits sehr zeitintensiven klinischen Tätigkeit über Jahre hinweg eingeräumt zu bekommen. Mein allergrößter Dank gilt daher meiner Familie sowie meinen Eltern und Schwiegereltern, die mich stets unterstützt und mir diese Freiräume eingeräumt haben. Ohne meinen familiären Rückhalt wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen.

Ich danke Euch von ganzem Herzen!

7. Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden und
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung „Guter Wissenschaftlicher Praxis“ bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Dr. med. Sebastian Manegold

|