

Aus der Chirurgischen Klinik
des akademischen Lehrkrankenhauses St. Marienkrankenhause
in Frankfurt am Main

Chefarzt Prof. Dr. Jörg Schumann

**VERGLEICH DREIER FELDGRÖßEN
BEI UNFRAKTIONIERTER POSTOPERATIVER RADIATIO MIT 7 GY
AN UNTERSCHIEDLICHEN BESTRAHLUNGSTAGEN
ZUR OSSIFIKATIONSPROPHYLAXE NACH
HÜFTGELENKTOTALENDOPROTHESE**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Markus Burgardt
aus Bielefeld

Frankfurt am Main
2006

Dekan:	Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. med. J. Schumann
Koreferent:	Prof. Dr. H. D. Böttcher
Tag der mündlichen Prüfung:	12.10.2006

Meinen Eltern,
Almaz
und
meinem verstorbenen Freund Matthias

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Grundlagen	7
2.1	Genese der heterotopen Ossifikationen	7
2.2	Risikofaktoren für Einflüsse auf die Genese der HO	8
2.3	Klassifikationen der heterotopen Ossifikationen.....	9
2.4	Lokalisation heterotoper Ossifikationen.....	14
3	Zielsetzung der Studie	16
4	Krankengut und Methodik.....	18
4.1	Betrachtungszeitraum und Patientenauswahl	18
4.2	Alter und Geschlechtsverteilung	18
4.3	Operationsindikation und Risikopatienten	18
4.4	Operationsdauer.....	19
4.5	Verwendete Prothesen	19
4.6	Bestrahlungsmodus.....	19
4.6.1	Strahlenerzeugung	19
4.6.2	Bestrahlungsfeldgröße	22
4.6.3	Bestrahlungszeitpunkt	25
4.6.4	Herddosis, Fraktionierung	25
4.6.5	Simulation.....	25
4.7	Dosiswirkungsbeziehung, Fraktionierung, Biologisches Äquivalent.....	26
4.8	Operativer Zugang	27
4.9	Ossifikationen außerhalb des Bestrahlungsfeldes	27
4.10	Schmerztherapie	27
4.11	Body Maß Index (BMI).....	28
4.12	Laborparametererfassung	29
4.13	Nachuntersuchung	30
4.14	Validitätskriterien	30
4.15	Statistische Auswertungs-Methoden	31
5	Ergebnisse.....	33

Inhaltsverzeichnis

5.1	Strahlenerzeugung	33
5.2	Bestrahlungsfeldgröße	33
5.3	Bestrahlungszeitpunkt	35
5.4	Operationsdauer	38
5.5	Operationsindikation und Risikopatienten	39
5.5.1	Schenkelhalsfrakturen	39
5.5.2	Dysplasiecoxarthrose	40
5.5.3	Morbus Bechterew	40
5.5.4	Revisionsoperation	40
5.6	Ossifikationen außerhalb des Bestrahlungsfeldes	41
5.7	Laborparameter	43
5.8	Wundheilung	46
5.9	Diabetes mellitus	46
5.10	Body Maß Index	47
5.11	Statistik, Diskriminanzanalyse	48
6	Diskussion	53
6.1	Strahlenerzeugung	53
6.2	Bestrahlungsfeldgröße	53
6.3	Bestrahlungszeitpunkt	55
6.4	Operationsdauer	56
6.5	Operativer Zugang und intraoperatives Vorgehen	57
6.6	Verwendete Prothesen	57
6.7	Operationsindikation und Risikopatienten	58
6.8	Ossifikationen außerhalb des Bestrahlungsfeldes	58
6.9	Strahleninduzierte Prothesenlockerung	59
6.10	Dosiswirkungsbeziehung, Fraktionierung, Biologisches Äquivalent	60
6.11	Laborparameter	61
6.12	Wundheilung	62
6.13	Diabetes mellitus	63
6.14	Body Maß Index (BMI)	63
6.15	Procedere bei manifesten Ossifikationen	64
6.16	Abschließender Vergleich der Therapieregime	65

Inhaltsverzeichnis

6.17	Schlussfolgerung	66
7	Zusammenfassung	69
8	Abstract.....	71
9	Anhang	74
9.1	Fallbeispiele.....	74
9.2	Abbildungsverzeichnis	84
9.3	Literaturverzeichnis	86
	Danksagung	95
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	96
	Lebenslauf	97

1 Einleitung

Seit den frühen 60er Jahren wird die Implantation von Hüftgelenkendoprothesen bei unterschiedlicher Indikationsstellung praktiziert. Zu den häufigsten Ursachen, die diesen operativen Eingriff zur Folge haben, zählen die primären Coxarthrosen und die Schenkelhalsfrakturen. Die Dysplasiecoxarthrose ist ebenfalls eine häufig zur Endoprothesenimplantation führende Ursache.

Gegenwärtig werden überwiegend Totalendoprothesen implantiert. Aufgrund fortschreitender Erkenntnisse in den Materialwissenschaften konnten die jeweiligen Komponenten der Prothesenbestandteile, wie Kopf, Schaft und Pfanne ihrer Beanspruchung entsprechend optimiert werden. So finden z.B. für die Gelenkpfanne Titan, für den Kopf spezielle Kunststoffverbindungen und Metalllegierungen für den Schaft Verwendung. Acetabulumbrüche aufgrund funktionell nicht kompatiblen Materials sowie Bildung von Fremdkörpergranulomen durch Abriebpartikel führten zur Optimierung der Hüftendoprothesen. Mit jährlich ca. 100.000 Hüft-TEP-Operationen in Deutschland stellt dieser Eingriff die häufigste Implantation eines Kunstgelenkes dar.

Es waren postoperative Komplikationen bei diesen Eingriffen nicht sicher auszuschließen. Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang sind die Heterotopen Ossifikationen oder synonym die peri- und paraarthikulären Verkalkungen oder ektopen Ossifikationen zu nennen. Darunter versteht man eine Verknöcherung in dem das Kunstgelenk umgebenden Muskel- und Bindegewebe, die bei entsprechender Ausprägung zu erheblichen Bewegungseinschränkungen führt und somit den gewünschten Operationserfolg gefährden kann. Diese Verknöcherungen sind im Regelfall ab der 2. bis 4. postoperativen Woche im Röntgenbild als wolkige, mehr oder weniger scharf abgrenzbare Verschattung zu erkennen. Wesentliche Folge dieser Komplikation ist eine unterschiedlich stark ausgeprägte Einschränkung der Freiheitsgrade des Hüftgelenkes mit teils erheblicher Bewegungseinschränkung, bis hin zur völligen Gelenkversteifung (Ankylose). Der genaue Mechanismus der Induktion

dieser Knochenneubildung ist im Detail noch nicht geklärt. Die gängigste Arbeitshypothese beschreibt eine zugrunde liegende frühzeitige Differenzierung pluripotenter Mesenchymzellen [58].

Sofern sich relevante Ossifikationen ausbilden, gehen sie für den Patienten in der Regel mit mehr oder weniger starken Funktionsdefiziten und Schmerzen einher. Bislang besteht der einzige Therapieansatz in einer erneuten Operation. Durch eine Revisionsoperation müssen die Verknöcherungen sorgfältig entfernt werden. Erfahrungsgemäß sind diese Revisionsoperationen von einer hohen Rezidivrate begleitet, so dass eine Prophylaxe unumgänglich ist.

Therapiesäulen bilden unter anderem die medikamentöse Beeinflussung durch Applikation von NSAR (nicht steroidalen Antirheumatika) wie z.B. Indometacin oder von Diphosphonaten. Die Wirksamkeit der Letzteren wird heute bestritten, infolge der Erkenntnis, dass durch Gabe von Diphosphonaten die Bildung heterotoper Ossifikationen lediglich verzögert, aber nicht partiell oder gänzlich unterdrückt wird [20, 33, 40, 73]. Auf dem Röntgenbild zum frühen Nachuntersuchungszeitpunkt sind in der Regel noch keine Ossifikationen zu sehen, jedoch ist bereits eine unsichtbare Knochenmatrix aufgebaut worden, welche nach Absetzen der Medikamente rasch kalzifiziert, da lediglich der Einbau von Calcium in den Knochen unterdrückt wird.

Ein effizienter Therapieansatz hat sich seit den 80er Jahren in Form der postoperativen Radiatio zur Suppression der heterotopen Ossifikationen etabliert. Im Laufe der Jahre wurde sowohl die applizierte Gesamtherdstrahlendosis als auch die Quantität der Bestrahlungssitzungen, sprich Fraktionierung entsprechend variiert. Diesem Vorgehen lag die Intention zugrunde, die Gesamtherddosis soweit wie möglich zu reduzieren. So fanden Fraktionierungen von 5 x 3,5 Gy über 10 x 2 Gy [65], 6 x 2 Gy [7, 69, 75], als auch 5 x 2 Gy [4, 6, 26, 37, 70, 77] bis hin zu unfraktionierter Einmalbestrahlung mit 6, 7 und 8 Gy Anwendung [6, 31, 32, 42, 46]. Maloney [50] berichtet von guten Ergebnissen bei einer Fraktionierung von 3 x 2,5 Gy. Heute scheint ein Konsens darüber zu bestehen, dass hinsichtlich der unerwünschten Nebenwirkung von Ossifikationen eine fraktionierte Radiatio besser abschneidet als eine einmalige Radiatio.

Auch sollte mit der ersten Bestrahlung bei beiden Therapieregimen binnen der ersten vier postoperativen Tage begonnen werden. Dem liegt die Beobachtung zugrunde, dass bereits während der ersten postoperativen 16 Stunden die Differenzierung der Zellpopulation pluripotenter Mesenchymzellen beginnt, mit einem Maximalanstieg 32 Stunden nach der Operation. Somit wäre es optimal, während der ersten 48 Stunden zu bestrahlen [6, 36, 42, 46, 70, 73]. Alternativ präoperativ zu bestrahlen, wie es beispielsweise von Seegenschmiedt [67] und Gregoritch [28] beschrieben wird, liefert ebenfalls zufrieden stellende Resultate. So konnte beispielsweise Kantorowitz [36] anfänglich im Tierversuch zeigen, dass eine Bestrahlung 1 Stunde sowie 2 Tage prä-OP gleichgute, bisweilen geringfügig bessere Ergebnisse lieferte. Der positive therapeutische Effekt einer Telekobalt 60-Bestrahlung oder der Bestrahlung mit schnellen Elektronen mittels Linearbeschleuniger zur Prophylaxe der Entwicklung postoperativer heterotoper Ossifikationen ist mehrfach untersucht und dokumentiert worden.

2 Grundlagen

2.1 Genese der heterotopen Ossifikationen

Die Erforschung der Entstehung von heterotopen Ossifikationen wird bereits sehr lange betrieben. Einigen Theorien zufolge wurden die HO dem rheumatischen Formenkreis zugeordnet [38], [50], [79]. Letztlich wird heute eine Fehldifferenzierung pluripotenter Mesenchymzellen angenommen und andererseits von Substanzen gesprochen, die diese Differenzierung induzieren. Diesbezüglich bestehen verschiedene Theorien, bzw. wurden verschiedene Stoffe isoliert. Anhand experimenteller Untersuchungen, die unter anderem auf Ekelund und Mitarbeiter [18] zurückgehen, konnte aus Osteosarkomen und gesundem Knochengewebe ein Glykoprotein isoliert werden, das in der Lage ist, in Muskelgewebe und Bindegewebe eine Knochenbildung zu induzieren. Man spricht vom Bone Morphogenetic Protein (BMP). Ihm wird die Eigenschaft zugesprochen, undifferenzierte Mesenchymzellen in knochenbauende Zellen „umzuwandeln“. Des Weiteren wurde ein so genannter Bone-Derived Growth Factor (BDGF) gefunden, der Einfluss auf die Knochenentwicklung, bzw. das Wachstum haben soll.

Einigkeit besteht darüber, dass auf Stimuli hin eine Fehldifferenzierung der pluripotenten Mesenchymzellen erfolgt und ein Chondro- oder Osteoblast entsteht, der den Knochenaufbau bewirkt. So ist beispielsweise die Lokaltheorie von Owen [56] interessant. Er geht davon aus, dass der knochenneubildende Osteoblast seiner Herkunft nach einer nicht zirkulierenden Bindegewebszelle mit fibroblastischen Charakteristika entspricht. Man bezeichnet ihn als „inducible osteogenic progenitor cell (IOPC)“ [34], aufgrund der Tatsache, dass er ortsständig, jedoch nicht selbständig knochenbildend ist, sondern dazu erst nach Erfahrung eines Stimulus befähigt wird. Andere Meinungen besagen, dass die „osteoprogenitor cells“, unabhängig ihrer Herkunft, aus dem Bindegewebe, welches Muskulatur und Gefäßsystem umgibt, eine Migration zur Lokalisation der HO vollziehen [56]. Diesem Mechanismus könnte ein der Chemotaxis ähnliches Prinzip zugrunde liegen (wie z.B. bei der Wanderung von Leukozyten, Makrophagen, Granulozyten etc. bei Entzündungen und Organisationsprozessen).

Damit wäre möglicherweise auch die Entstehung von Knocheninseln weit außerhalb des Operationsgebietes zu erklären. Formal entsteht der neu gebildete Knochen dadurch, dass das von Chondroblasten gebildete Knorpelgewebe von Osteoklasten resorbiert wird. Anschließend erfolgt eine Migration von Osteoblasten, welche Osteoid produzieren und in die Umgebung abgeben. Nachfolgend lagern sich hierin Ca^{2+} und PO_4^{2-} Ionen ab. Der so gebildete Knochen entspricht einem biologisch funktionierenden Lamellenknochen. Somit kann von einem vitalen Knochengewebe gesprochen werden, das nicht mit einer echten Kalzifizierung zu vergleichen ist [24]. Es ist eine deutlich aktive Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit zu beobachten [60].

2.2 Risikofaktoren für Einflüsse auf die Genese der HO

Bislang sind diverse Risikofaktoren anhand retrospektiver Studien isoliert worden. Hierzu gehören neben dem männlichen Geschlecht [1, 2, 14, 19, 23, 27, 29, 32, 44, 47, 64, 68, 78] und hohem Gewicht [32] Patienten mit prädisponierenden Vorerkrankungen, wie Morbus Bechterew [38, 43, 60, 71, 79] und Morbus Forrester [79]. Hinsichtlich des M. Bechterew existieren widersprüchliche Literaturangaben. Jedoch scheint Einigkeit darüber zu bestehen, dass während eines akuten Schubes des Morbus Bechterew die Ausbildung heterotoper Ossifikationen begünstigt ist. Des Weiteren bekannt sind die hypertrophe Osteoarthrose [30, 45] oder Patienten, die bereits nach der ersten Operation eine starke Neigung zu überschießender Knochenneubildung gezeigt haben [20, 21, 37, 54, 64, 72]. Gleichfalls zu nennen sind: DISH (Diffuse idiopathische Skeletthyperostosis) [23, 30, 41], Verbrennungen [9, 22, 53], Schädel-Hirn-Traumen [25], Komapatienten [52], Rückenmarksverletzungen [42, 60, 74], Sporttraumata [13] und Acetabulumfrakturen [8, 67]. Eine zu frühe und intensiviert krankengymnastische Mobilisation gilt ebenfalls als Auslöser [15, 66]. Langjährige Erfahrungen zeigen, dass bilateral operierte Patienten, die bei dem ersten Eingriff bereits eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Neigung zur Bildung von HO aufwiesen, bei der Folgeoperation auf der kontralateralen Seite wiederum in unterschiedlichem Ausmaß von HO betroffen waren [36, 53, 62, 70]. Dies gilt jedoch nicht nur für kontralateral Versorgte. So belegen mehrere Studien, dass auch ipsilateral zwei oder mehrfach operierte Hüften, z.B. bei Schaftlockerungen, Luxationen, Infektionen etc. gemeinhin Revisionsoperationen, eine

deutliche Prädisposition zur erneuten Verknöcherung innehaben [41, 45, 49, 76, 77]. Genauso wie Verletzungen, stellt verständlicherweise jeglicher operative Eingriff eine Gewebstraumatisierung unterschiedlichen Ausmaßes mit entsprechendem Risikopotential dar. So herrscht Einstimmigkeit darüber, dass der bei der Operation unerwünschterweise verbleibende Knochenstaub (Trochanterosteotomie, oszillierende Säge bei Femurkopfextraktion) Potential zur Knochenneubildung besitzt [4, 45, 61, 76]. In diesem Zusammenhang, insbesondere in Bezug auf die Trochanterosteotomien, werden weiterhin Diskussionen über den günstigsten OP-Zugang geführt [6, 19, 77]. Sind erst einmal HO klinisch relevanten Ausmaßes entstanden, so bleibt bislang als einzige Therapieoption der erneute Eingriff unter Entfernung der entstandenen Verknöcherungen. Diese Patienten sind in der Folge fast sicher erneut von Ossifikationen betroffen. Prozentzahlen werden bis 95 % angegeben [16, 22, 49, 51].

Häufig ist eine intra- oder postoperative Auftransfundierung der Patienten notwendig, meist mit Erythrozytenkonzentraten von Eigen- oder Fremdblut, normalerweise kein FFP (fresh frozen Plasma). Eine Regelmäßigkeit hinsichtlich der entstehenden Verknöcherungen konnte nicht aufgezeigt werden, jedoch findet dieser Faktor gelegentlich Erwähnung [69]. Diesbezüglich wird im Kapitel Laboruntersuchungen Stellung genommen. Dass Hämatome ein erhöhtes Risiko darstellen, findet ebenfalls Erwähnung [63].

2.3 Klassifikationen der heterotopen Ossifikationen

Mittlerweile existieren mehrere unterschiedliche Klassifizierungen, um Ausdehnung sowie Lokalisation und Intensität ektoper Ossifikationen standardisiert zu beschreiben. Die jeweils von den Autoren festgelegten Kriterien unterscheiden sich im Wesentlichen hinsichtlich der Präzision der Beschreibung von Lokalisationen heterotoper Ossifikationen.

Beispielsweise findet bei De Lee [16] die genaue Lage der Knocheninseln bzw. Spangen Eingang in die Stadieneinteilung. Stadium 1 erfasst alle vorhandenen Knocheninseln, jedoch erst ab einer Ausdehnung von mehr als 0,5 cm Durchmesser.

Dadurch unterscheidet sich De Lee von anderen Autoren, die in der Regel jegliches Auftreten von Ossifikationen registrieren und einordnen, unabhängig von der Größe. Eine weitere Besonderheit in der De Lee-Klassifikation besteht darin, zu beschreiben, ob der Herd lateral der Prothese vom Becken lokalisiert ist, dies würde Stadium 2A bedeuten, oder sich vom Femur ausgehend befindet, was Stadium 2B entspricht. Korrespondierend dazu werden die medial befindlichen Strukturen ebenfalls vom Becken ausgehend als Stadium 3A oder vom Femur entspringend als Stadium 3B bezeichnet. Hinsichtlich der Ausdehnung bedient sich De Lee der Zufügung von Untergruppen, welche durch Indizes von 1 bis 3 gekennzeichnet sind. Index 1 impliziert weniger als die Hälfte der Distanz zwischen Acetabulum und Femur. Mehr als 50 % der gleichen Distanz wird der Index 2 zugeordnet. Index 3 legt eine vollkommene Überbrückung der Entfernung, also das Bestehen einer Knochenbrücke bzw. einer Knochenspanne zugrunde. In diesem Punkt unterscheidet sich De Lee von anderen Autoren nicht. Dies sei jedoch nur ein veranschaulichendes Beispiel diverser Möglichkeiten zur Einteilung von Verknöcherungsstadien.

Es haben sich zwei Klassifikationen besonders durchgesetzt, bzw. finden häufig Verwendung.

Gängig ist die klassische Grading-Methode nach Brooker. Klassisch deswegen, weil sie später von Parkinson et al. [59] erweitert wurde. Diese ist unter der Bezeichnung „Modifiziertes Brooker-Schema nach Parkinson et al.“ bekannt. Die zweite in dieser Arbeit zur Anwendung gekommene Einteilung heterotoper Ossifikationen erfolgt nach Arcq [5].

Klassisches Grading nach Brooker:

Die Einteilung erfolgt hierbei in vier Gruppen:

Brooker I:	periartikulär kleine Knochenherde	(Skizze 1)
Brooker II:	mäßige Ossifikationen, Mindestabstand > 1cm	(Skizze 2)
Brooker III:	ausgeprägte Ossifikationen, Abstand < 1cm	(Skizze 3)
Brooker IV:	Knochenbrücke	(Skizze 4)

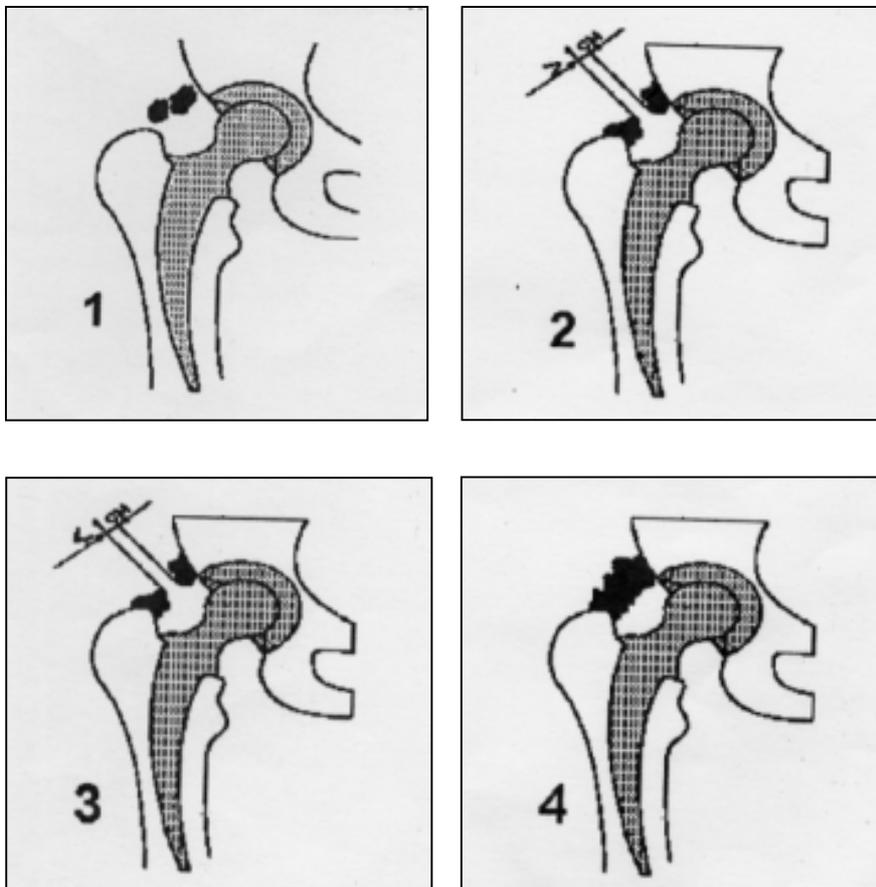


Abbildung 1: Klassische Klassifikation heterotoper Ossifikationen nach Brooker [11]

Beim modifizierten Einteilungsschema nach Parkinson et al. [58] werden nicht nur die Abstände neu gebildeter Knochenfragmente zueinander beschrieben, sondern es wird anhand von vier Hilfslinien das periartikuläre Weichteilgewebe in drei Sektoren aufgeteilt, innerhalb derer die HO registriert werden. Es wird ein Winkel gebildet, dessen cranialer Schenkel entlang der Spina iliaca anterior superior über die dorsolaterale Seite des Trochanter major verläuft und dessen zweiter Schenkel das craniale Areal der Gelenkpfanne im Bereich des Sulcus acetabuli tangiert. Die dritte Winkelgerade verläuft an der Unterkante der Gelenkpfanne bzw. des Acetabulums. Die vierte Begrenzungslinie verläuft an der Unterkante Ramus ossis ischii. Alle Begrenzungslinien durchkreuzen die Trochanterregion und zentrieren sich in einem Punkt lateral des Trochanter. Somit entstehen periartikulär drei Zonen von jeweils 33 %. Eine Ausdehnung der Knochenherde über ein Winkelfeld von 33 % entspricht dem Zusatzbuchstaben A. Eine Erstreckung über zwei Felder, also 66 % der Zusatzbezeichnung B. Einer Ausdehnung über alle drei Winkelfelder wird der Buchstabe C zugeordnet.

Demzufolge gibt es die Stadien IA - IC, IIA - IIC, IIIA - IIIC, IVA- IVC, was eine recht gute Differenzierung ermöglicht, wobei hier ganz klar zu erwähnen ist, dass im Regelfall ausschließlich die Stadien III und IV mit relevanten Bewegungseinschränkungen einhergehen.

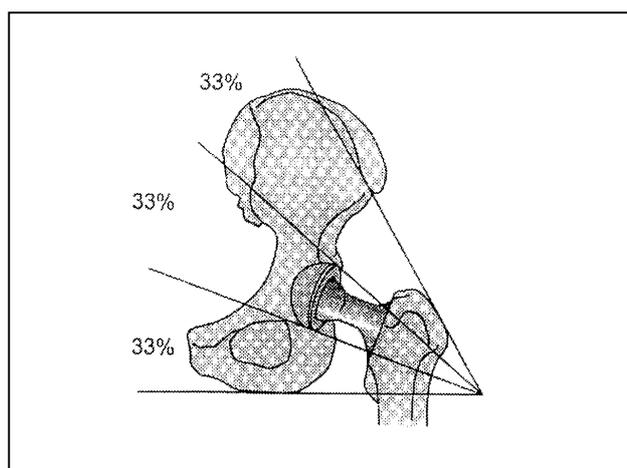


Abbildung 2: Periartikuläre Weichteilregionen nach dem modifizierten Brooker-Schema nach Parkinson et al. (1982), [57]

Klassifikation nach Arcq [5]

Grad CAI: Isolierte oder multiple kleinere Verkalkungsherde. Sie befinden sich meist an der Spitze des Trochanter major oder am oberen lateralen Rand der Pfanne ohne bestehende Verbindung zwischen Pfanne und Trochanter, bzw. zwischen Pfanne und innerem Anteil des Femurschaftes, sprich medial.

Grad CAII: Fortschreitende Ossifikationen, die nur einen Teil der Articulatio betreffen, meist zwischen Trochanter major und Hüftpfanne, wobei keine komplette Verbindung zwischen den Prothesen- bzw. Knochenkomponenten besteht. Hierzu gezählt werden ebenfalls Verknöcherungen, die rund um die Pfanne lokalisiert sind, somit an der Außen- wie Innenseite des Schenkelhalses. Es besteht jedoch keine Verbindung zwischen Pfanne und Kopfprothese.

Grad CAIII: Abgeschlossene Prothesenummauerung. Medial und/oder lateral der TEP bestehen zirkuläre Verkalkungen, die Prothesenkomponenten sind komplett knöchern überbrückt.

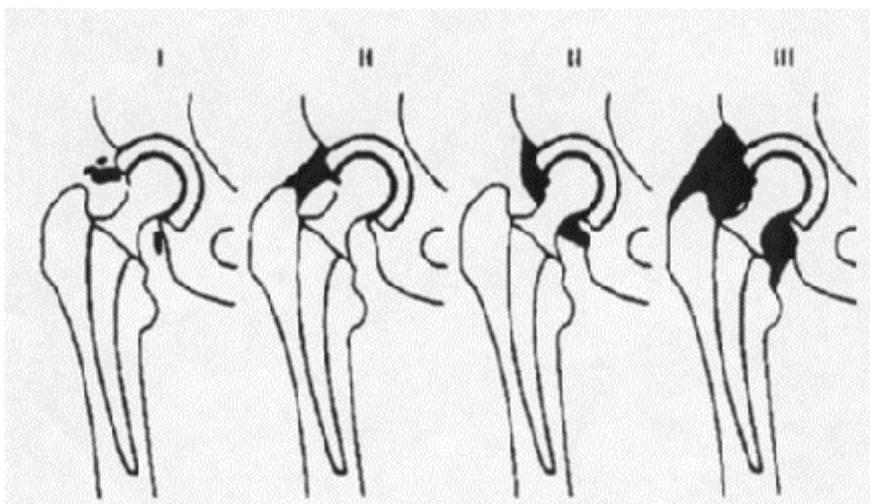


Abbildung 3: Klassifikation nach Arcq [5]

2.4 Lokalisation heterotoper Ossifikationen

In retrospektiven Studien konnte aufgezeigt werden, dass es für die Lokalisation von Knochenneubildungen Prädispositionsstellen gibt. So haben z.B. De Lee et al. [16] sowie Gehl et al. [26] herausgefunden, dass sich die überwiegende Anzahl der Knocheninseln im pelvitrochantär-lateralen Bereich befinden. Darüber hinaus sind weitere Lokalisationen bekannt. So teilte man die Periartikularregion in 5 Sektoren auf, in denen sich ektope Ossifikationen manifestieren, was jedoch nicht bedeutet, dass nicht weit außerhalb des Kunstgelenkes ebenfalls Verknöcherungen zu finden sind. Die nachfolgende Abbildung 11 zeigt die Lokalisationen.

Lokalisation heterotoper Ossifikationen:

- I. Pelvitrochantär lateral
- II. Medial
- III. Ventral
- IV. Dorsal
- V. Trochantär

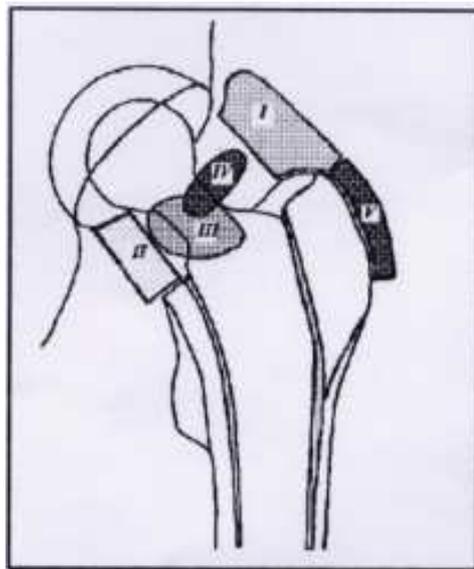


Abbildung 4: Lokalisationen HO nach De Lee und Gehl [14, 24]

Später hat Gehl [26] aus diesen Ergebnissen Konsequenzen gezogen und im Sinne des Shieldings eine Bestrahlungsfeldverkleinerung vorgenommen. Somit lagen innerhalb des Bestrahlungsvolumens lediglich die Prädilektionsbereiche der zu vermutenden postoperativen Verknöcherungen. Das Bestrahlungsvolumen wurde dabei etwa halbiert. Es umfasste scharf begrenzt die Region des Trochanter minor einige Zentimeter lateral des Trochanter major (die pelvitrochantär-lateral gelegene Hauptprädilektionstelle), sowie einen kleinen Teil des Schaftes, des Gelenkkopfes und der Pfanne. Des Weiteren änderte sich der Bestrahlungswinkel. Durch die Kollimatordrehung um ca. 45° wurde das Nutzstrahlenbündel aus der Horizontalen in die Vertikale nach medio-ventral gedreht. Gemäß diesem Ansatz erfolgte eine in dieser Arbeit untersuchte deutliche Feldverkleinerung, die im Kapitel Bestrahlungsmodus nachfolgend beschrieben wird.

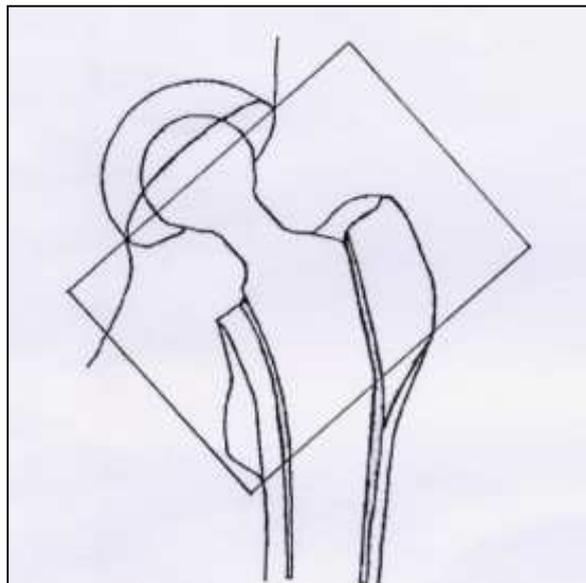


Abbildung 5: Bestrahlungsfeld nach Gehl in Kleinfeldtechnik (1991) [26]

3 Zielsetzung der Studie

Durch die vorliegende Studie soll vornehmlich die Auswirkung dreier unterschiedlicher Feldgrößen sowie der Einfluss unterschiedlicher postoperativer Bestrahlungstage (Tag 0 – 6) bei unfraktionierter (einmaliger) Bestrahlung mit 7 Gy hinsichtlich der Effizienz der Ossifikationsprophylaxe nach Hüft-TEP-Implantation untersucht werden. Hierzu wurden drei Patientengruppen mit insgesamt 171 Hüften bei 167 Patienten in einer randomisierten retrospektiven Studie untersucht. Es wurde kein Vergleich zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Patienten angestellt, sondern die Effizienz unterschiedlicher Bestrahlungsregime, die Feldgröße und den Bestrahlungstag betreffend, betrachtet.

Weiter sollen Datenauswertungen Aufschluss darüber geben, ob diverse zu vermutende Risikofaktoren möglicherweise für einen proossifikativen Effekt herangezogen werden können. Auch wird die Auswirkung der Nichteinbeziehung von größeren Teilen der Prothesenelemente in das Bestrahlungsfeld auf Schaftlockerungen unter dem Aspekt eines besseren Einwachsens unzementierter Prothesen untersucht.

Darüber hinaus ist es ein Ziel der vorliegenden Studie, weitere, möglicherweise bislang noch nicht erfasste, Risikofaktoren aufzudecken. Hierzu erfolgte eine gezielte Durchsicht der Krankenunterlagen auf einen fakultativ bestehenden Zusammenhang zwischen diversen laborchemischen Auffälligkeiten, Operationsbedingungen etc.

Liste der untersuchten möglichen Risikofaktoren:

1. Leukozytenzahlen
2. CRP-Bewegungen
3. Alkalische Phosphatase
4. Calcium-Ionen
5. Blutgruppe
6. Anzahl verabreichter Konserven

Zielsetzung der Studie

7. Eigenblutspende oder Fremdkonserve
8. Vorliegen eines Diabetes mellitus
9. Body Mass Index
10. Körpertemperatur
11. OP-Indikation sowie Erhebung der Risikopatientengruppen
12. Operationsdauer
13. Operationszugang
14. Zementierte oder nichtzementierte Prothesen
15. Postoperativer Bestrahlungstag
16. Ossifikation außerhalb der Bestrahlungsfeldgrenzen (externe Ossifikationen)

4 Krankengut und Methodik

4.1 Betrachtungszeitraum und Patientenauswahl

Die in der Studie erfassten 167 Patienten lieferten Ergebnisse von 171 untersuchten, endoprothetisch versorgten und bestrahlten Hüften. In dieser randomisierten retrospektiven Studie wurde ein Krankengut betrachtet, welches dem durchschnittlichen Patientenkollektiv einer unfallchirurgischen orthopädischen Klinik entspricht. Es kamen keine gezielten Auswahlkriterien zum Tragen. Hinsichtlich der Nachuntersuchung wurde die erste Kontrolle nach 14 bis 16 Wochen durchgeführt. Bei zahlreichen Patienten lagen Verlaufsberichte über viele Jahre (bis zu 16 Jahren) vor, so dass gewährleistet war, das Auftreten heterotoper Ossifikationen zum Zeitpunkt der ausgereiften Ossifikationen radiologisch zu dokumentieren.

4.2 Alter und Geschlechtsverteilung

Insgesamt wurden 171 Hüften von 167 Patienten untersucht. Davon entfielen 102 Hüften auf Gruppe 1, die hinsichtlich des kleinen Bestrahlungsfeldes untersucht wurden. Aus dieser Gruppe wurden 4 Patienten bilateral operiert. Gruppe 2 rekrutiert sich aus 29 operierten und bestrahlten Hüften. Aus Gruppe 3 konnten Ergebnisse von 40 operierten und bestrahlten Hüften gewonnen werden. Die Geschlechterverteilung lag bei 111 Frauen und 56 Männern. Die jüngste Patientin war zum Operationszeitpunkt 47 Jahre alt, die älteste 94 Jahre, der Median liegt bei 71,9 Jahren.

4.3 Operationsindikation und Risikopatienten

Es wurden 12 Hüften aufgrund einer Schenkelhalsfraktur operiert. In drei Fällen bei vorhandener Dysplasiecoxarthrose. Bei 4 Patienten war die zur Implantation führende Ursache eine Revisionsoperation. Die restlichen operierten Hüften waren primäre Coxarthrosen.

4.4 Operationsdauer

Die OP-Dauer wurde in allen Fällen registriert und in 30-minütigen Intervallen tabellarisch erfasst.

4.5 Verwendete Prothesen

In 125 Hüften wurde eine Hybrid-TEP mit zementiertem Schaft und zementfreier Pfanne eingesetzt. 39-mal handelte es sich um eine vollzementierte Prothese. In 7 Fällen kam eine unzementierte Hüftendoprothese zur Verwendung.

4.6 Bestrahlungsmodus

Bis 1997 wurde eine relativ geringe Anzahl von Patienten selektiv bestrahlt. In der darauf folgenden Zeit wurde, sofern vom Patienten nicht abgelehnt, immer eine Radiatio durchgeführt. Im Verlauf wurden Modifikationen hinsichtlich der Feldgröße und des Bestrahlungstages vorgenommen.

4.6.1 Strahlenerzeugung

Zur Strahlengenerierung wurde sowohl das Radionuklid Telekobalt 60 als auch ein 6-MV-Linear-Elektronenbeschleuniger verwendet. Es wurden 131 Patienten mittels Linearbeschleuniger bestrahlt, weitere 40 Hüften wurden durch eine Telekobalt 60-Strahlenquelle therapiert. Bis 1996 wurde die Strahlung mittels des radioaktiven Isotops Telekobalt 60 erzeugt. Die Erzielung der Gesamtherddosis erfolgte hier durch die Expositionsdauer der Strahlenquelle, sprich applizierte Dosis als Funktion der Zeit. Der Abstand von der Strahlenquelle bis zur Körperoberfläche betrug 80 cm. Um eine Dosis von 7 Gy in das Zielvolumen einzubringen, mussten ca. 10,5 Gy auf die Haut appliziert werden. Die erforderliche Expositionsdauer wurde individuell berechnet und betrug je nach Alter des Isotops etwa 8 Minuten.

Seit 10/1997 wird ausschließlich ein 6 MV-Linearbeschleuniger eingesetzt. Die Bestrahlung erfolgte durch Beschuss des Zielvolumens mit Photonenstrahlung. Formal wird eine ultraharte Röntgenstrahlung erzeugt. Der Abstand Hautoberfläche zur Emissionsquelle misst 100 cm. Es wurde immer mit isozentrischen opponierenden Gegenfeldern gearbeitet. Dabei wurde das Zielvolumen von zwei Seiten bestrahlt, indem die Strahlenkanone um 180 Grad zur vorherigen Bestrahlungsrichtung gedreht wurde. Der Patient blieb dabei möglichst in derselben Tischposition. Es war von jeder Seite die Applikation von 4,7 Gy erforderlich zur Erzielung von 7 Gy Gesamtherddosis. Der Vorteil der Gegenfeldbestrahlung im Gegensatz zur Stehfeldbestrahlung lag darin, dass man bei relativ geringer Hautbelastung die erforderliche Herddosis in das Zielvolumen einbringen konnte. Hierfür verantwortlich sind die besonders effektiven Tiefendosisverläufe der Gegenfeldbestrahlung. Gemeint ist die Tiefendosis (innerhalb des Zielvolumens) in Abhängigkeit zur Patiententiefe. Die Patiententiefe wiederum beschreibt den Abstand der Haut bis zum Zielvolumen, in welches das Nutzstrahlenbündel die entsprechende Herddosis (bezogen auf diese Arbeit 7 Gy) einbringt. Bei der Gegenfeldbestrahlung können von 0 - 200 Millimeter Patiententiefe bei Energien von 4, 6, 15 und 25 MV beinahe identische Tiefendosen erzielt werden, während bei der Stehfeldbestrahlung die Tiefendosis in Abhängigkeit von der Patiententiefe nahezu linear abnimmt.

Siehe dazu bitte Abbildungen 6 und 7 auf der Seite 21.

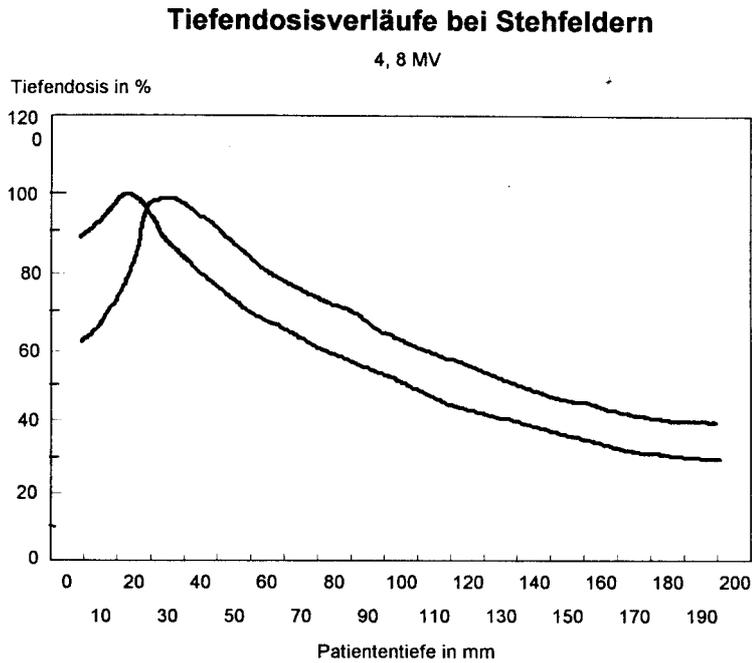


Abbildung 6: Tiefendosis bei Stehfeldern

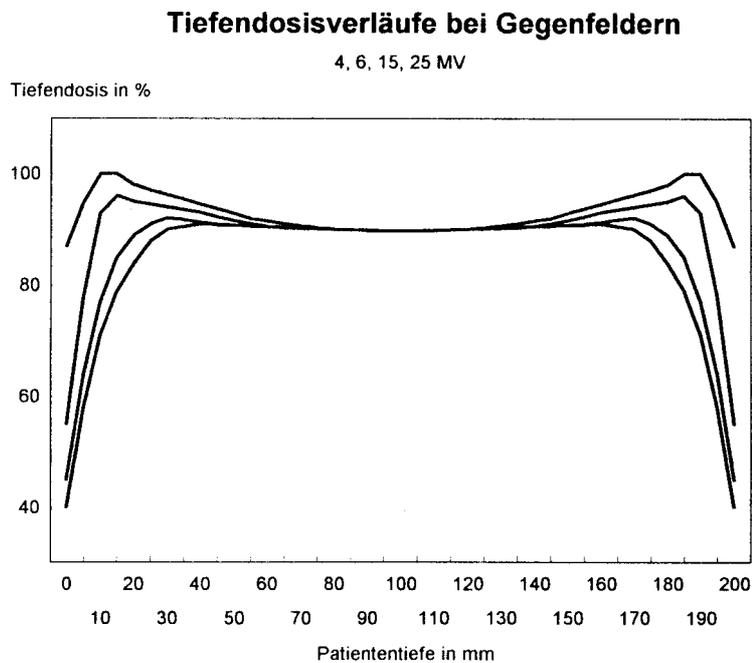


Abbildung 7: Tiefendosis bei Gegenfeldern

4.6.2 Bestrahlungsfeldgröße

Insgesamt können 3 Gruppen unterschieden werden.

Gruppe 1:

Seit 10/1997 bis zur Gegenwart werden alle Hüftregionen der Patienten mit einer deutlich reduzierten Feldgröße der Ausdehnung von 3cm x 8,5cm bis 5cm x 10cm bestrahlt (hier 102 Hüften). Somit fallen seither fast der gesamte Prothesenschaft und ein Großteil der Hüftpfanne aus dem Bestrahlungsvolumen heraus. Es wird lediglich die Region der Artikulation, welche für eine einwandfreie Ausübung der Freiheitsgrade relevant ist, bestrahlt.

Zielvolumen :

Craniale Feldbegrenzung: ca. 2 cm oberhalb des Gelenkspaltes im Bereich des proximalen Drittels des Gelenkkopfes.

Caudale Feldbegrenzung: Entlang der Untergrenze des Prothesenkragens bis ca. proximales Drittel des Trochanter minor.

Mediale Feldbegrenzung: ca. 3-4 cm medial des Prothesenhalses.

Laterale Feldbegrenzung: 1-2 cm lateral des Trochanter major.

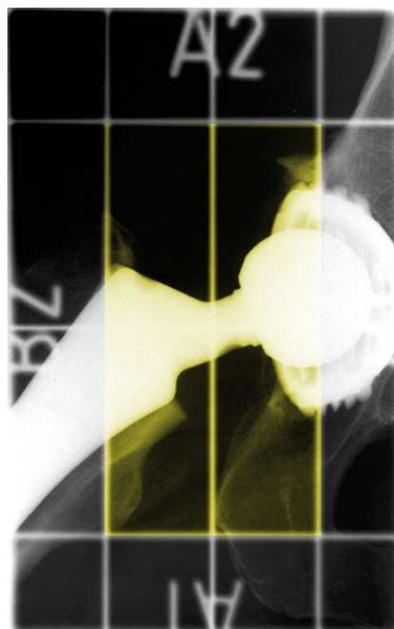


Abbildung 8: Simulationsaufnahme des kleinen Bestrahlungsfeldes

Gruppe 2:

29 Patienten wurden mit einer Feldgröße von 10cm x 10cm bestrahlt. Innerhalb des Bestrahlungsfeldes befanden sich die Gelenkpfanne, der Gelenkkopf mit dem proximalen Drittel des Prothesenschaftes.

Zielvolumen :

Craniale Feldbegrenzung: 2-3 cm cranial des Gelenkspaltes.

Caudale Feldbegrenzung: Distal des Trochanter minor (proximales Drittel des Prothesenschaftes).

Mediale Feldbegrenzung: Lateraler Bereich des Foramen obturatorium bis mittleres Areal, je nach anatomischer Beschaffenheit.

Laterale Feldbegrenzung: 2-3 cm lateral des Trochanter major.



Abbildung 9: Simulationsaufnahme des mittleren Bestrahlungsfeldes

Gruppe 3:

In dieser Gruppe erfolgte eine relativ großflächige Radiatio mit Feldkantenlängen von (14cm x 14cm bis 17cm x 20cm) bei 40 bestrahlten Hüften.

Innerhalb dieses Feldes befanden sich die Gelenkpfanne, der Gelenkkopf, der Prothesenkragen sowie die proximalen 2/3 des Gelenkschaftes.

Zielvolumen :

Craniale Feldbegrenzung: 2-3 cm cranial des Hüftgelenkspaltes.

Caudale Feldbegrenzung: Distal der Unterkante des Trochanter minor.

Mediale Feldbegrenzung: Lateraler Rand des Foramen obturatorium bis Mittellinie des Foramens, je nach Anatomie.

Laterale Feldbegrenzung: 1- 2cm lateral des Trochanter major.



Abbildung 10: Simulationsaufnahme des großen Bestrahlungsfeldes

4.6.3 Bestrahlungszeitpunkt

Die Bestrahlung fand in den Tagen 0 – 6 postoperativ statt. Eine genaue Verteilung der Bestrahlungstage auf die einzelnen Gruppen zeigt die Abbildung 15. In allen drei Gruppen wurde immer einzeitig eine Gesamtherddosis von 7 Gy appliziert. Eine Auflistung der Ossifikationsstadien in bezug auf den Radiatortag liefert Abbildung 16, jedoch ohne die drei Bestrahlungsfeldgruppen bzgl. des Bestrahlungstages zu unterscheiden.

4.6.4 Herddosis, Fraktionierung

Die Gesamtherddosis betrug bei allen bestrahlten Hüften 7 Gray etwa (700 rad). Es wurden ausnahmslos alle in der Studie erfassten Patienten unfraktioniert, d.h. einzeitig therapiert.

4.6.5 Simulation

Präoperativ wurde bei allen Patienten eine Simulationsaufnahme der zu bestrahlenden Region angefertigt, anhand derer das Zielvolumen festgelegt wurde. Es wäre anzustreben gewesen, die Patienten bei der Nachuntersuchung in genau der bei der Simulationsuntersuchung entsprechenden Position nachzuröntgen. So hätte man eine exakte Bestimmung der Feldgrenzen erzielen können. Anhand dessen wäre eine präzisere Aussage über die Entstehung von Ossifikationen inner- oder außerhalb (bestrahlungsfeldexterne Ossifikationen) der verlaufenden Feldgrenze zu treffen gewesen. Somit bleibt lediglich der anatomische Vergleich unter Zuhilfenahme der Simulationsaufnahmen und Röntgenbilder der Nachuntersuchung, um eine bestehende Ossifikation innerhalb oder außerhalb des Bestrahlungsvolumens zuzuordnen.

4.7 Dosiswirkungsbeziehung, Fraktionierung, Biologisches Äquivalent

Das Biologische Äquivalent ist eine dimensionslose Einheit zur Erfassung und Messung der Beziehung von Zeit-Dosis-Fraktionierung hinsichtlich der Verträglichkeit ionisierender Strahlung auf das Gewebe. Es gilt als gesichert, dass eine einzeitige Radiatio einen größeren biologischen Effekt besitzt, als die gleiche Gesamtherddosis einer fraktionierten, also mehrzeitigen Bestrahlung. Das heißt, dass die negative Auswirkung auf das Gewebe bei Einmalbestrahlung größer ist. Gewünscht ist stets eine möglichst geringer biologischer Effekt. Das biologische Äquivalent wird als dimensionslose ganze Zahl angegeben. Bezüglich der Dosis und Fraktionierung ist ein niedriger Zahlenwert anzustreben. Zum besseren Verständnis sei hier ein sogenanntes Zeit- Dosis- Fraktionierungsschema dargestellt [55].

Aus der dargestellten Tabelle wird ersichtlich, dass eine relativ hohe Belastung von 20 Gy fraktioniert auf 10 Einzelsitzungen mit einem biologischen Äquivalent von 33 in etwa der einer Einmalbestrahlung mit 8 Gy entspricht bei einem Wert von 28. Unter der Berücksichtigung, dass gegenwärtig überwiegend mit Dosen zwischen 5 Gy und 10 Gy die postoperative Radiatio durchgeführt wird, zeigt die Fraktionierung von 10 Gy auf 5 Einzelbestrahlungen mit jeweils 2 Gy hinsichtlich der Gewebeschonung optimale Ergebnisse. Unter den Einmalbestrahlungen liefert die Applikation von 6 Gy das beste Resultat mit einem Wert von 18.

Dosis [Gy]	Fraktionierung	Biologisches Äquivalent
20	10	33
10	5	17
8	1	28
7	1	23
6	1	18
10	3	20

Abbildung 11: Zeit-Dosis-Fraktionierungsschema

4.8 Operativer Zugang

Der operative Zugang wurde stets standardisiert als anterolateraler Zugang nach Watson-Jones praktiziert.

Der/die Patient/in wurde hierzu in Rückenlage gelagert. Das weitere operative Vorgehen erfolgte in typischer Weise mit Darstellung und anschließender Resektion der Hüftkapsel, Osteotomie des Schenkelhalses, Präparation von Hüftpfanne und Schaft sowie nachfolgender TEP-Implantation zementierter und nicht-zementierter Prothesen.

4.9 Ossifikationen außerhalb des Bestrahlungsfeldes

Anhand der Auswertung der Simulationsaufnahmen und der Nachuntersuchungsbilder wurden, wiederum im anatomischen Vergleich (da ja, wie bereits erwähnt, nicht in exakt der Simulationsposition und Bestrahlungsposition nachgeröntgt wurde), Ossifikationen, die sich außerhalb der Bestrahlungsfeldgrenze befanden, registriert.

4.10 Schmerztherapie

Eine analgetische Medikation wurde zunächst postoperativ obligat auf der Chirurgischen Wachstation in Form der Gabe von Dipidolor (Wirkstoff: Dipiperon) appliziert. Anschließend kamen ausschließlich NSAR zur Verwendung.

4.11 Body Maß Index (BMI)

Der Body Maß Index ist eine in den USA entwickelte Größe zur Ermittlung des Fettanteils bezogen auf die Gesamtkörpermasse. Er wird jedoch nicht nur bei adipösen Patienten herangezogen, sondern auch bei Normalgewichtigen, da dieser Wert auch bei diesen Personen eng mit der Fettmasse korreliert und von der Körpergröße im wesentlichen unabhängig ist [48]. Somit hat er in den USA und wohl auch in zunehmendem Ausmaß weltweit die Normalgewichtsbestimmung gemäß Broca nach der Formel $Körpergewicht = Körpergröße (cm) - 100$ bei Erwachsenen zwischen 160 und 180 cm Körpergröße abgelöst, da er jenseits dieses Intervalls nur eingeschränkt zu bewerten war. Der Body Maß Index wird nach folgender Formel bestimmt:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Abbildung 12: Formel zur Bestimmung des BMI

Der BMI-Normalwert liegt bei Männern bei 20 - 25 und beim weiblichen Geschlecht bei 19 - 24.

Man nimmt eine Unterteilung in vier Schweregrade vor:

Grad 0 = 20,0 - 24,9

Grad I = 25,0 - 29,9

Grad II = 30,0 - 39,9

Grad III = $\leq 40,0$

Dabei ist das Gesundheitsrisiko mit dem Fettverteilungstyp korreliert, der sich aus dem Verhältnis von Bauch zu Hüftumfang (waist to hip ratio = „w/h“- Quotient) gestaltet.

Ein hoher „w/h“- Quotient entspricht dem männlichen Fettverteilungstyp und ist durch die bauchbetonte Adipositas charakterisiert. Hier liegt ein erhöhtes Gesundheitsrisiko vor. Ein niedriger „w/h“- Quotient liegt beim weiblichen Fettverteilungstypus vor, er ist mit einem geringeren Gesundheitsrisiko verknüpft. Das Risiko ist beim Manne bei einem „w/h“-Wert von > 1 erhöht, bei der Frau, wenn der Wert $> 0,85$ beträgt.

Der BMI wurde aus der Körpergröße und dem Gewicht ermittelt und in die Schweregrade O – III eingeordnet.

4.12 Laborparametererfassung

Alkalische Phosphatase:

Die AP ist stets präoperativ erfasst worden.

Calcium:

Vor und nach der Operation wurde die Serumcalciumkonzentration registriert.

C-Reaktives Protein:

Das Akutphasenentzündungsprotein CRP wurde bis maximal 7 Tage präoperativ und maximal 14 Tage postoperativ erfasst.

Leukozyten:

Die Registrierung der Leukozytenbewegungen umfasste den Zeitraum vier Tage vor, ca. 8 Stunden nach OP und vier Tage postoperativ.

Erythrozytenkonzentrate / Eigen- oder Fremdkonserven:

Sowohl die Anzahl der Blutkonserven als auch Eigen- oder Fremdkonserven wurden aufgenommen, sofern eine Transfusion erfolgt ist.

Körpertemperatur:

Die Erfassung der Körpertemperatur eines jeden Patienten erfolgte während der gesamten Aufenthaltsdauer. Gemessen wurde 3-mal täglich axillär. Erhöhte Temperaturen wurden ab 38 °C registriert.

4.13 Nachuntersuchung

Die erste Nachuntersuchung erfolgte 14 - 16 Wochen nach der Bestrahlung. Sofern sich bei den relativ engmaschigen Folgeuntersuchungen hinsichtlich der Intensität der Verknöcherung im Vergleich zur ersten Kontrolluntersuchung im radiologischen Befund Abweichungen ergaben, wurden diejenigen Röntgenbilder für die Auswertung des Ossifikationsstadiums herangezogen, welche die ausgereiften Verknöcherungen am authentischsten repräsentierten. Unterschiede hinsichtlich der Stadieneinteilung ergaben sich nicht, aufgrund fehlender Abweichungen bzgl. der Ausdehnung der ektopen Ossifikationen. Letztlich stützt sich das Hauptaugenmerk der Nachuntersuchung auf den radiologischen Befund und orientierend auf die Wundverhältnisse und die Klinik. Eine standardisierte Erfassung der Freiheitsgrade vor und nach der Operation ist nicht erfolgt. Sie war nicht als Gegenstand dieser Untersuchungen vorgesehen. Die Auswertung der Röntgenbilder erfolgte in zwei Ebenen anhand von a.p.-Aufnahmen sowie im seitlichen Strahlengang. Die Beurteilung der Ausprägung der heterotopen Ossifikation wurde nach dem Schema von Arcq [5], sowie nach dem modifizierten Brooker-Schema nach Parkinson et al. [57] aus dem Jahr 1982 durchgeführt. Hierbei zeigten sich keine, bzw. vernachlässigbare Differenzen in Bezug auf die zeitliche Abhängigkeit der Röntgenaufnahmen zum OP-Zeitpunkt bei Beachtung des Vorgesagten.

4.14 Validitätskriterien

Es sollte sich in dieser Studie hinsichtlich der Validität positiv auswirken, dass die gegebenen Untersuchungsbedingungen weitgehend einheitlich waren. Konkret ausgedrückt sind die Patienten überwiegend vom Chefarzt, dem Oberarzt und einem Funktionsoberarzt operiert worden. Der operative Zugang ist ausnahmslos über den

antero-lateralen Zugang nach Watson-Jones erfolgt. Die Bestrahlung wurde ausschließlich im Haus und jeweils am selben Linearbeschleuniger oder Telekobaltgerät, bei weitgehend konstanter Personalbesetzung, durchgeführt. Mehrfaches Umlagern bei Krankentransporten in auswärtigen Bestrahlungszentren als potentieller Auslöser für Materiallockerung und Einheilungskomplikationen entfielen. Das ist insbesondere bei der zu erörternden Frage nach strahleninduzierter Schaftlockerung bei großfeldbestrahlten unzementierten Totalendoprothesen von Bedeutung, da hierdurch eine weitere mögliche Ursache für Lockerungsvorgänge nicht zum Tragen kommt und somit die Ergebnisse nicht verfälscht werden können.

4.15 Statistische Auswertungs-Methoden

Die statistische Auswertung der erhobenen Ergebnisse erfolgte unter Beratung der Abteilung für Biomathematik der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. Angewendet wurde das biometrische Programmpaket „BiAS – für Windows“, das an der Johann Wolfgang Goethe-Universität speziell für Mediziner und Pharmakologen entwickelt wurde.

Bestimmt wurden mit unterschiedlicher Ausprägung die absolute sowie die prozentuale Häufigkeit als auch die p-Werte bei den zu untersuchenden Fragestellungen, welche im Weiteren beschrieben werden. Ergänzend wurde eine Lineare Diskriminanzanalyse erstellt, um die Abhängigkeit diverser Einflussfaktoren in Bezug auf die Genese Heterotropen Ossifikationen zu beschreiben.

Als Analyseverfahren zur Aufdeckung etwaiger, zu vermutenden Zusammenhänge bzgl. Genese von HO wurden neben den o.g. statistischen Verfahren in Bezug auf die zu analysierenden Daten der „Fisher's Exakt“ (Chi²-Vierfelder-Test) und der „Kontingenztafel-Test“ (Chi²-Kontingenztafel-Test) angewendet. Anhand dieser Tests besteht die Möglichkeit, auch bei kleinem Stichprobenumfang statistische Zusammenhänge zu beantworten. Die Tests zeigen an, ob die zu erörternden Zusammenhänge, z. B. die Ausprägung von leichten oder schweren Ossifikationen,

rein zufällig sind, oder ob die Hypothese zutrifft, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang vorliegt. Diese Signifikanz wird dann unterstellt, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 5 % oder darunter liegt. Das entspricht einem „Probability-Wert“, auch „Irrtumswahrscheinlichkeit“ genannt, von $p < 0,05$. Liegt der p-Wert über 0,05 so ist die Hypothese zu verwerfen.

Der Vorteil der Ermittlung des p-Wertes besteht u. a. darin, dass man an ihm ablesen kann, wie weit das gewählte Signifikanzniveau (wie oben beschrieben, in der Regel 5 %) unter- oder überschritten wird. Der p-Wert zeigt also, ob die Hypothese nur sehr knapp oder sehr deutlich widerlegt oder bestätigt wird.

Der Kontingenztafeltest entspricht prinzipiell dem Fisher's Exact Test. Allerdings bietet er die Möglichkeit der Eingabe der Daten von mehreren Gruppen. Er wurde im Rahmen dieser Arbeit bei der p-Wert-Bestimmung hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen der verabreichten Blutgruppe und den aufgetretenen HO benutzt.

Die Lineare Diskriminanzanalyse stellt ein multivariantes Verfahren zur Datenanalyse dar, um vorgegebene Gruppen von Eigenschaften, (hier: leichte oder schwere HO) durch Kombination mehrerer Variablen optimal zu trennen. Eingang als Variablen in diese Analyse fanden als Hauptuntersuchungspunkt primär der postoperative Bestrahlungstag und die Bestrahlungsfeldgröße sowie einige potentielle oder bekannte Risikofaktoren, welche im Kapitel 3 aufgeführt sind. Es wurden die Daten von allen Patienten, getrennt nach Gruppen („leicht“ und „schwer“) und die medizinischen Parameter als Variablen (Risikofaktoren) in das „BiAS“ – Programm eingegeben. Damit sollte entweder eine einzelne Variable oder eine Kombination von Variablen isolieren werden, welche für die Trennung hinsichtlich der Klassifizierung in „leichte“ und „schwere“ HO verantwortlich sein könnten.

5 Ergebnisse

5.1 Strahlenerzeugung

Hinsichtlich der verwandten Strahlenquelle, Telekobalt 60 - Isotop und 6 MV-Linearbeschleuniger, ergab die statistische Analyse den p-Wert von 0,742083 (74,2 %). Ein signifikanter Einfluss der verwendeten Strahlenquelle auf die Qualität der radiogenen Protektion von HO konnte somit nicht nachgewiesen werden.

5.2 Bestrahlungsfeldgröße

Zur Betrachtung der Effektivität der Therapieregime wurde zur Vereinfachung lediglich eine Unterscheidung in leichte, klinisch irrelevante Stadien (0 - II nach Brooker) und schwerwiegende Stadien (III und IV nach Brooker), als klinisch und radiologisch bedeutsame Ossifikationsstadien vorgenommen. Hier wurden die absoluten Zahlen sowie die prozentuale Verteilung in den einzelnen Gruppen bestimmt (Abbildung 13).

Patientengruppen	Leichte Ossifikation (Brooker 0 – II)	Schwere Ossifikation (Brooker III u. IV)	Gesamtanzahl
Gruppe 1 (kleines Bestrahlungsfeld)	97 (95,1 %)	5 (4,9 %)	102 (100,0 %)
Gruppe 2 (mittleres Bestrahlungsfeld)	29 (100,0 %)	0 (0,0 %)	29 (100,0 %)
Gruppe 3 (großes Bestrahlungsfeld)	35 (87,5 %)	5 (12,5 %)	40 (100,0 %)

Abbildung 13: Gegenüberstellung von leichten und schweren HO in Gruppe 1 - 3

Hinsichtlich der drei Bestrahlungsfeldgrößen bzw. Gruppen konnte anhand der statistischen Analyse in Bezug auf die Ausprägung der HO folgendes gezeigt werden: Im Vergleich aller drei Gruppen untereinander konnte in Bezug auf die p-Wertbestimmung definitionsgemäß kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Im Fisher's Exact Test lieferte die Gegenüberstellung der kleinsten und der mittleren

Ergebnisse

Feldgröße einen p-Wert von 0,351659 (35,2 %). Die kleinste versus der größten Feldgröße ergab $p = 0,144597$ (14,5 %) und schließlich eine durchgeführte Analyse des mittleren und größten Bestrahlungsfeldes einen Wert von $p = 0,069116$ (7 %), nahe der Signifikanzschwelle von 5 %. Ein Einfluss der Feldgröße auf die Ausprägung der Heterotopen Ossifikationen war somit statistisch, zumindest im Rahmen der Ergebnisse des durchgeführten Fisher's Exact-Test, nicht aufzuzeigen.

Gruppe 1	versus Gruppe 2	P = 0,351659 (35,2 %)
Gruppe 1	versus Gruppe 3	P= 0,144597 (14,5 %)
Gruppe 2	versus Gruppe 3	P= 0,069116 (7,0 %)

Abbildung 14: P-Wert-Ermittlung gemäß der Gegenüberstellung der Gruppen 1-3 in Bezug auf höhergradige HO

5.3 Bestrahlungszeitpunkt

Die nachfolgende Grafik (Abbildung 15) zeigt die Aufteilung der operierten Hüften je Gruppe und Bestrahlungstag:

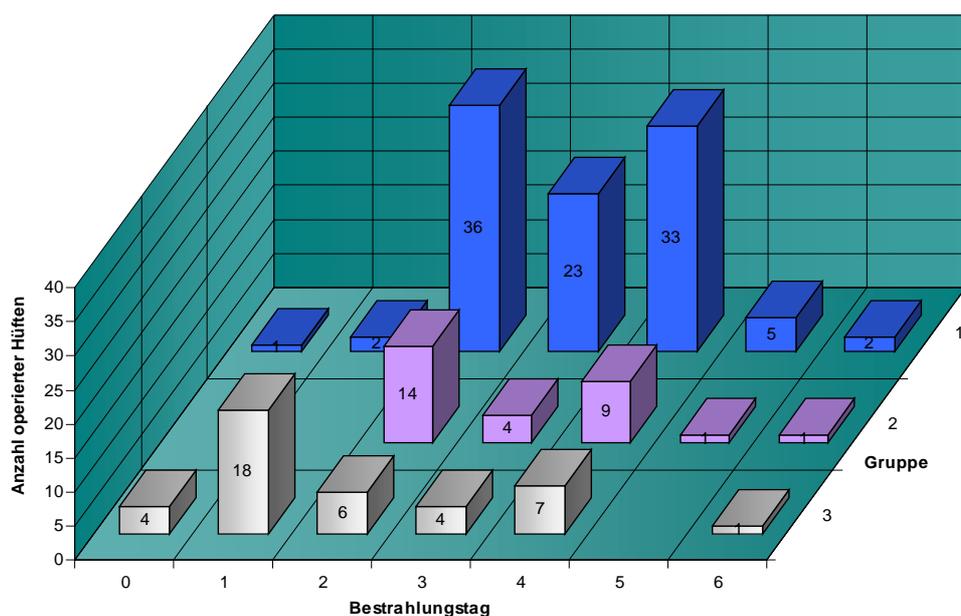


Abbildung 15: Verteilung der postoperativen Bestrahlungstage 0 - 6 in den Gruppen 1 – 3

Insgesamt zeigt sich hinsichtlich des Bestrahlungstages folgende prozentuale Verteilung:

- 47,3 % der Hüften wurden bis zum 2. postoperativen Tag bestrahlt
- 94,2 % der Hüften wurden bis zum 4. Tag bestrahlt
- 5,8 %, wurden an den kritischen Tagen 5 und 6 bestrahlt.

Ergebnisse

Des Weiteren wird in Abbildung 16 in Bezug auf den postoperativen Bestrahlungstag eine Gesamtübersicht der aufgetretenen Ossifikationen und der Stadienausprägung nach Brooker gegeben, wobei in der Tabelle nicht zwischen den einzelnen Gruppen der Bestrahlungsfeldgröße unterschieden wird.

An den im Schrifttum als günstig angegebenen Bestrahlungstagen 0 – 2 wurden insgesamt 81 Hüften bestrahlt, von denen 6 höhergradige Ossifikationen der Stadien III und IV entwickelt haben, dies entspricht 7,4 %. Im Falle der Bestrahlung am 3. und 4. Tag waren es 4 von 80 Hüften, also 5 %. Bei Bestrahlung an den Tagen 5 und 6 ergaben sich in dieser Studie keine höhergradigen Verknöcherungen. Insgesamt wiesen 5,8 % aller betrachteten Fälle fortgeschrittene Ossifikationen auf.

Bestrahlungstag	Brooker-Stadium										
	Gesamt	0	IA	IB	IC	IIA	IIB	IIC	III A	III C	IV B
0	5	2	2								1
1	20	12	2		1		1		4		
2	56	15	23	3	4	7	3		1		
3	31	18	7		2	1			1	2	
4	49	23	18	1	2	2	1	1		1	
5	6	3	2			1					
6	4	2	1	1							

Abbildung 16: Ossifikationsstadien bezogen auf den postoperativen Bestrahlungstag

In den Abbildungen 17, 18 und 19 werden, bezogen auf die unterschiedlichen Bestrahlungszeiträume, die leichten Ossifikationen den schweren Verknöcherungen gegenübergestellt.

Ergebnisse

Für die in den Abbildungen 17 – 19 gegenüber gestellten Bestrahlungszeiträume und Ossifikationen wurden mittels Fishers Exakt Test die p – Werte bestimmt. Für jeweils zwei Bestrahlungszeiträume wurden die zugehörigen Fälle mit leichter und schwerer Ossifikation im Vierfeldertest einander gegenüber gestellt. So sollte herausgefunden werden, ob der Tag der Bestrahlung einen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die Ausprägung (leicht oder schwer) der Ossifikationen hat. Bei der Gegenüberstellung von Tag 0 und Tag 1, gemäß Abbildung 17 wurde $p = 1,000000$ ermittelt, die Zahlen der Abbildung 18 (Tag 0-2 und 3-4) führten zu einem p- Wert von 0,745966 und für Abbildung 19 (Tag 0-2 und 3-6) ergab sich $p = 0,520149$ (siehe Zusammenfassung in der Tabelle 20).

Somit konnte hinsichtlich der Ossifikationsausprägung bezogen auf den Bestrahlungstag keine statistische Signifikanz aufgezeigt werden.

Bestrahlungstag	Leichte Ossifikation (Brooker 0-II)	Schwere Ossifikation (Brooker III u. IV)	Gesamtanzahl
0	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	5 (100,0 %)
1	16 (80,0 %)	4 (20,0 %)	20 (100,0 %)

Abbildung 17: Gegenüberstellung der Anzahl der postoperativ bestrahlten Hüften an Tag 0 und 1 sowie Verteilung der leichten und schweren Ossifikationen

Bestrahlungstag	Leichte Ossifikation (Brooker 0-II)	Schwere Ossifikation (Brooker III u. IV)	Gesamtanzahl
0 – 2	75 (92,6 %)	6 (7,4 %)	81 (100,0 %)
3 – 4	76 (95,0 %)	4 (5,0 %)	80 (100,0 %)

Abbildung 18: Gegenüberstellung der Anzahl postoperativ bestrahlten Hüften an Tag 0 - 2 und 3 - 4 sowie Verteilung der leichten und schweren Ossifikationen

Ergebnisse

Bestrahlungstag	Leichte Ossifikation (Brooker 0-II)	Schwere Ossifikation (Brooker III u. IV)	Gesamtanzahl
0 – 2	75 (92,6 %)	6 (7,4 %)	81 (100 %)
3 – 6	86 (95,6 %)	4 (4,4 %)	90 (100 %)

Abbildung 19: Gegenüberstellung der Anzahl der postoperativ bestrahlten Hüften an Tag 0 - 2 und 3 - 6 sowie Verteilung der leichten und schweren Ossifikationen

Tag 0	versus Tag 1:	P = 1,000000 (100 %)
- Tag 0 - 2	versus Tag 3 - 4:	P = 0,745966 (74,6 %)
- Tag 0 - 2	versus Tag 3 – 6:	P = 0,520149 (52,0 %)

Abbildung 20: p-Werte bezogen auf Ossifikationsstadien zum Bestrahlungszeitraum

5.4 Operationsdauer

Hinsichtlich der Operationsdauer und der aufgetretenen Ossifikationen wird auf die Tabelle der Abbildung 21 verwiesen. In 52 % der Fälle betrug die Operationszeit unter 60 Minuten, der kürzeste Eingriff wurde innerhalb von 40 Minuten durchgeführt, der Längste lag bei 240. Der Median betrug 68 Minuten.

Ein statistischer Vergleich zwischen einer relativ kurzen bzw. üblichen OP-Zeit (bis 60 Minuten) und den aus der Tabelle 21 ersichtlichen OP-Dauern über 60 Minuten, ergab sich ein p-Wert von 0,817543 (81,8%).

OP-Dauer	Brooker-Stadium										
	Gesamt	0	I A	I B	I C	II A	II B	II C	III A	III C	IV B
60	88	49	20	1	5	5	2		4	1	1
90	60	17	28	4	4	4	2		1		
120	16	7	4			1	1	1	1	1	
150	6	2	2			1				1	
300	1		1								

Abbildung 21: Brooker-Stadieneinteilung bezogen auf die Operationsdauer

5.5 Operationsindikation und Risikopatienten

Nachfolgend sind die Operationsindikationen unter Berücksichtigung ggf. vorhandener Risikogruppen dargestellt:

5.5.1 Schenkelhalsfrakturen

Es gab einen Fall einer dislozierten Schenkelhalsfraktur, der nach Bestrahlung mittlerer Feldgröße am 2. postoperativen Tag eine Ossifikationsausprägung der Stadien IA/CAI (Brooker/Arcq) zeigte. Neben dieser einzig gefundenen dislozierten Fraktur war in weiteren 11 Fällen die zur Operation führende Ursache eine „gemeine“ Schenkelhalsfraktur. Aus dieser Gruppe wurden 2 Patienten mit der mittleren Feldgröße von 10 cm x 10 cm bestrahlt, mit dem Resultat einer Ossifikationsausprägung des Stadiums 0/0 bei Radiatio am 3. postoperativen Tag sowie der Stadien IIA/CAI bei Bestrahlung am 4. postoperativen Tag. Eine Hüfte, die infolge einer Schenkelhalsfraktur am 6. Tag bestrahlt wurde (Feldgröße von 14 cm x 20 cm) bot keine HO, also folglich ein Stadium 0/0 nach o.g. Klassifikationen. Die übrigen untersuchten Hüften dieser OP-Indikation wurden bei kleiner Feldgröße therapiert, wobei einmal am 2. und jeweils in drei Fällen am 3. und 4. Tag die Radiatio erfolgte. Die Ossifikationsausprägung betrug 4-mal Stadium 0/0 und 3-mal Stadium IA/CAI.

5.5.2 Dysplasiecoxarthrose

Es waren nur drei Hüften von einer Dysplasiecoxarthrose betroffen, wobei eine Patientin bilateral durch Implantation einer unzementierten Totalendoprothese versorgt wurde. Die rechte Hüfte wurde am 4. postoperativen Tag bestrahlt, ohne Ausprägung jeglicher HO. Die linke Hüfte wurde ca. 1 Jahr später operiert und am 2. Tag bestrahlt, mit gleich gutem Ergebnis (Stadium 0/0). Beide Kunstgelenke waren einer Kleinfeldbestrahlung unterzogen worden. Der unilateral versorgte Patient wurde am 2. Tag bei mittlerer Feldgröße bestrahlt (10 cm x 10 cm), mit dem Ergebnis einer ebenfalls nicht nennenswerten Ossifikationsausprägung der Stadien IC/CAI.

5.5.3 Morbus Bechterew

Bei einem Patienten, der an M. Bechterew litt, wurde eine TEP rechts implantiert, die am 2. Tag nachbestrahlt wurde. Hier traten ebenfalls nur geringfügige Ossifikationen der Ausprägung IA/CAI auf. Erwähnenswert ist, dass sich der Patient zum Operationszeitpunkt nicht im akuten Schub befand.

5.5.4 Revisionsoperation

Bei den untersuchten drei Fällen, bei denen eine erneute notwendig war, stellten sich die medizinischen Hintergründe folgendermaßen dar:

Fall 1:

Hier handelte es sich um eine 70-jährige Patientin, die infolge zweimaliger TEP-Luxation und Prothesenschaftlockerung mit einer Hybridprothese versorgt und am 2. Tag bei kleiner Feldgröße bestrahlt wurde. Sie bot ein Stadium IIIA/CAII der HO.

Fall 2:

Hier lag ebenfalls eine Prothesenschaftlockerung vor. Die Radiatio erfolgte mit kleiner Feldgröße am 5. postoperativen Tag nach Schaftwechsel, mit dem Ergebnis einer Ossifikationsausprägung des Stadiums IIA/CAI. Der spätere Pfannenwechsel bei

gleichzeitiger Entfernung von Heterotopen Ossifikationen zeigte ein gutes Resultat (IA/CAI) bei Bestrahlung mit kleiner Feldgröße am 4. Tag.

Fall 3:

Die TEP-Revisionsoperation einer 80-jährigen Patientin, bei Z.n. zweimaliger Luxation und Pfannenlockerung sowie permanenter Wundsekretion, lieferte gute Resultate hinsichtlich des OP-Ergebnisses und die Stadienausprägung IA/CAI der HO bei postoperativer Radiatio mit kleiner Feldgröße am 3. Tag.

5.6 Ossifikationen außerhalb des Bestrahlungsfeldes

Die Verknöcherungen lagen in der Regel, je nach Feldgröße, weit außerhalb des Bestrahlungssektors. In allen Fällen war keine negative Beeinträchtigung der Bewegungsfreiheitsgrade durch die Ossifikationen zu verzeichnen, da sie sich weit entfernt von der Artikulationsregion befanden.

Nachstehende Grafik (Abbildung 22) zeigt, dass bei der kleinen Feldgröße 27,5 % (28 von 102 Hüften) Verknöcherungen außerhalb des Bestrahlungsfeldes auftraten. Bei mittlerer Bestrahlungsfeldgröße wurden 7 % (2 von 29 Hüften) mit externen HO gefunden. Bei der Großfeldbestrahlung (40 Hüften) traten keine ektopen Knochenherde außerhalb des Bestrahlungsfeldes auf. Insgesamt wiesen 17,5 % der Patienten aller 3 Gruppen außerhalb des Bestrahlungsfeldes gelegene Knochenherde auf.

Ergebnisse

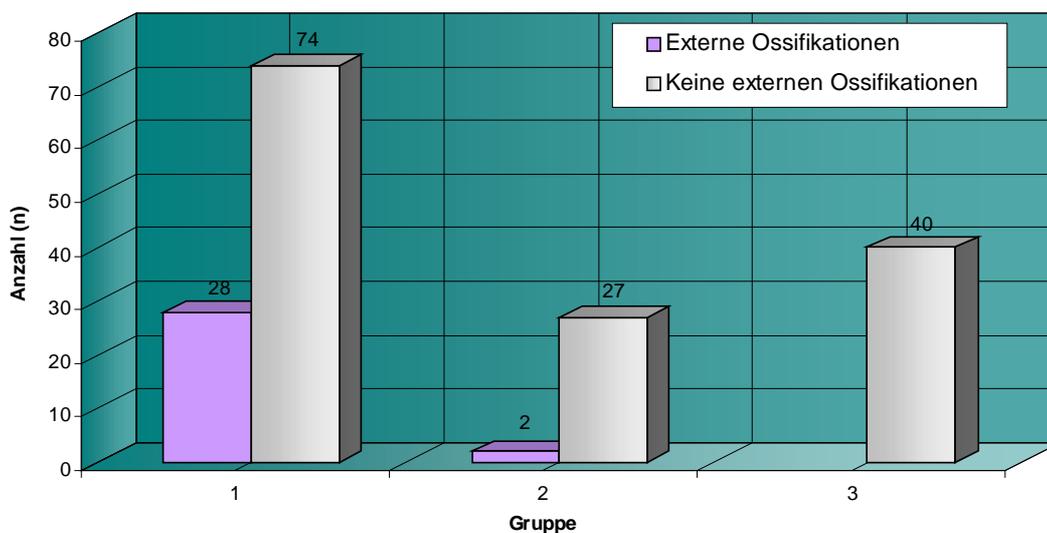


Abbildung 22: Externe HO in den Gruppen 1 – 3

Abbildung 23 zeigt die Verteilung der Heterotopen Ossifikationen, differenziert nach vorgekommenen und nicht vorgekommenen externen Ossifikationen, verteilt gemäß der Stadieneinteilung nach Brooker.

	Brooker-Stadium									
	0	I A	I B	I C	II A	II B	II C	III A	III C	IV B
Externe Ossifikation	2	14	2	2	6	2	1	1		
Keine externe Ossifikation	73	41	3	7	5	3		5	3	1

Abbildung 23: Brooker-Stadieneinteilung, bezogen auf externe Ossifikationen

5.7 Laborparameter

Alkalische Phosphatase (AP):

Es war nur in zwei Fällen eine normabweichende Erhöhung der AP zu verzeichnen. Hier war jedoch kein isolierter Anstieg, sondern eine Cholestasekonstellation mit gleichzeitigem Anstieg von GOT, GPT und Gamma-GT zu sehen gewesen. Bei den Patienten, die auch postoperativ laborchemisch kontrolliert wurden, war ebenfalls keine isolierte normabweichende Erhöhung der alkalischen Phosphatase festzustellen. Die präoperativ erhöhte AP, im Sinne der oben beschriebenen Cholestasekonstellation, veränderte sich tendenziell im Registrierungszeitraum nicht. So ergab sich insgesamt ein Maximum bei 230 U/l, der Median lag bei 148 U/l.

Calcium (Ca²⁺):

Die Serumcalciumkonzentration wurde vor und nach der Operation registriert. Es zeigten sich in allen Fällen keine Normabweichungen. Die mittlere Serumcalciumkonzentration lag vor OP bei 2,95 mmol/l, maximal bei 4,48 mmol/l. Postoperativ ergab sich ein Median von 2,35 mmol/l und ein Maximum bei 3,9 mmol/l.

C-Reaktives Protein (CRP):

Als Akutphasenentzündungsprotein wurde das CRP bis maximal 7 Tage präoperativ und maximal 14 Tage postoperativ erfasst. Die waren vor OP im wesentlichen normal und postoperativ erhöht. Der präoperative Mittelwert aller lag bei 7 U/l, der Maximalwert bei 23,2 U/l. Postoperativer Mittelwert aller war 46,1 U/l und das Maximum ergab 272 U/l.

Leukozyten:

Die quantitative Erfassung der Leukozytenbewegungen umfasste den Zeitraum vier Tage vor, ca.8 Stunden nach OP und vier Tage postoperativ. Es wurden innerhalb dieses Zeitintervalls die maximalen Anstiege registriert. Ein Gipfel wurde durchweg am Operationstag bei der 19 Uhr-Kontrolle erreicht. Im weiteren Verlauf fielen die Werte bereits am 1. postoperativen Tag wieder in den Normbereich ab. So ergab sich ein

Ergebnisse

präoperativer Mittelwert (bei den Patienten nicht standardisiert an den gleichen Tagen gemessen) von 5.866 Leukozyten, postoperativ (bei den Patienten ebenso nicht standardisiert an den gleichen Tagen gemessen) von 9.991 Leukozyten. Der postoperative Maximalwert der Leukozyten lag bei 28.400, präoperativ war ein Maximum von 16.000 Leukozyten zu messen.

Parameter	Max.	Max. prä-OP	Max. post-OP	Median prä-OP	Median post-OP	Normwert	Einheit
AP	230			148	148	55-170	U/l
Ca²⁺		4,48	3,9	2,95	2,35	2,1-2,6	mmol/l
CRP		7	272	23,2	46,1	0-5	mg/l
Leukozyten		5.866	9.991	16.000	28.400	4000-9000	mm ³

Abbildung 24: Laborparameter in tabellarischer Übersicht

Erythrozytenkonzentrate / Eigen- oder Fremdkonserven:

Bei den meisten Eingriffen war eine Transfusion indiziert. Es erfolgte eine Registrierung sowohl der Anzahl der verabreichten Konserven als auch eine Differenzierung, ob es sich um eine Fremdkonserve oder um eine Eigenblutspende handelte. Die Anzahl gegebener Erythrozytenkonzentrate reichte von 1 bis 10. Die Anzahl gegebener Erythrozytenkonzentrate reichte von 1 bis 10. Eine Signifikanz bzgl. Blutgruppenzugehörigkeit bzw. der transfundierten Blutgruppe oder Eigen-Fremdkonserven ließ sich nicht herleiten. So war ein Patient vertreten, der mit 6 Konserven versorgt wurde und ein Stadium 0 entwickelte, ein anderer der sieben Erythrozytenkonzentrate erhielt, nur ein Stadium CAI bot. Andererseits gab es Patienten, die ohne erfolgte Auftransfundierung oder mit geringer Anzahl von Erythrozytenkonzentraten zwischen 1 und 3 höhergradige Knochenneubildungen bis zum Stadium CAII entwickelten

Ergebnisse

Die Verteilung der Ossifikationsstadien in Bezug auf die bei den Patienten transfundierten Blutkonserven wird in der Tabelle der Abbildung 25 dargestellt. Es erfolgte bei 153 (89,4 %) der Patienten eine Transfusion.

Eine p-Wertbestimmung mittels Kontingenztafeltest zeigte kein signifikantes Ergebnis. Die häufigsten höhergradigen Verknöcherungen traten unter der transfundierten Blutgruppe A Rhesus + auf, die mit 42 % am stärksten repräsentiert war (N=4), gefolgt von Blutgruppe A Rhesus – (N=2) sowie O Rhesus + (N=1). Bei den Blutgruppen O Rhesus -, B Rhesus -, B Rhesus +, AB Rhesus – und AB Rhesus + fanden sich keine höhergradigen HO.

Blutgruppe	Brooker-Stadium									
	Gesamt	0	I A	I B	I C	II A	II B	II C	III A	III C
0 RH -	11	6	4			1				
0 RH +	47	21	12	2	8	2		1		1
A RH -	10	1	5			1	1		2	
A RH +	60	23	22	2	1	5	3		2	2
AB RH -	2	2								
AB RH +	4		3	1						
B RH -	3	2	1							
B RH +	16	9	6			1				

Abbildung 25: Brooker-Stadieneinteilung, bezogen auf die transfundierte Blutgruppe

Körpertemperatur:

Der höchst gemessene Wert betrug 39,8 Grad Celsius.

5.8 Wundheilung

Es fanden sich drei Wundheilungsstörungen, davon zwei bakterielle Infektionen. Eine wurde hervorgerufen durch den Keim Staph. epidermidis, die weitere durch eine Viridans-Streptokokken-Infektion.

Eine Hämatombildung als Wundheilungsstörung trat weiter hinzu. Die betroffene Patientin entwickelte lediglich ein Ossifikationsstadium IC nach Brooker.

5.9 Diabetes mellitus

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Vorhandensein von HO hinsichtlich eines Diabetes mellitus (unabhängig von Typ I oder Typ II) in der Brooker-Klassifikation. Es zeigten 1 von 18 Diabetes-Patienten (5,5%) relevante HO, bei den Nicht-Diabetikern 8 von 153 was 5,2 % entspricht.

Aufgrund des gefundenen p-Wertes von (88,7%) ist das Vorliegen oder nicht Vorliegen von Diabetes ohne Signifikanz hinsichtlich des HO-Stadiums.

Diabetes mellitus	Brooker-Klassifikation										
	Gesamt	0	I A	I B	I C	II A	II B	II C	III A	III C	IV B
Positiv	18	10	5	1		1					1
Negativ	153	65	50	4	9	10	5	1	6	1	2

Abbildung 26: Stadieneinteilung nach Brooker hinsichtlich des Vorliegens / Nichtvorliegens eines Diabetes mellitus

5.10 Body Maß Index

Die Tabelle (Abbildung 27) liefert eine Übersicht hinsichtlich des Verkalkungsstadiums in Bezug auf den BMI-Grad.

In Gruppe 0 waren drei von 61 Patienten (4,9 %) und in Gruppe I sechs von 78 (7,6 %) Patienten von höhergradigen HO betroffen. In Gruppe II war es ein Patient von 30 (3,3 %). In Gruppe III betrug die höhergradigen HO 0 %.

Eine Signifikanzprüfung über die p-Wertbestimmung im Fisher's Exact-Test, in dem die einzelnen Gruppen einander gegenübergestellt wurden, verlief ohne brauchbares Resultat. Die p-Werte bewegten sich zwischen 0,0663 (6,7%) für das Vergleichspaar (BMI-Grad II-III) und 0,8055 (80,6%) für das Vergleichspaar (BMI-Grad 0-II).

BMI-Grad	Brooker-Stadium										
	Gesamt	0	I A	I B	I C	II A	II B	II C	III A	III C	IV B
0	61	36	14	1	1	3	2	1	2		1
I	78	30	24	3	6	6	3		3	3	
II	30	8	16	1	2	2			1		
III	2	1	1								

Abbildung 27: Brooker-Stadieneinteilung, bezogen auf den BMI-Grad

5.11 Statistik, Diskriminanzanalyse

Es wurde eine Diskriminanzanalyse (Lineare Diskriminanzanalyse) mit Trennung der Ossifikationsstadien in leicht und schwer für nachfolgende Variablen durchgeführt:

1. Bestrahlung mittels Linear-Beschleuniger
2. Telekobald-60-Bestrahlung
3. Bestrahlungsfeld-Größe
4. Bestrahlungszeitpunkt
5. Operationsdauer
6. Ossifikationen außerhalb des Bestrahlungsfeldes
7. Alter
8. Größe
9. Gewicht
10. Body Maß Index (BMI)

Dass nicht alle in Kapitel 3 angegebenen Daten für Risikofaktoren Einzug in die Analyse erhielten liegt darin begründet, dass die notwendigen einzugebenden Daten (Wertetupel) sämtlich bei allen Patienten hätten vorliegen müssen. Da jedoch insbesondere die Laborwerte mit unterschiedlicher Häufigkeit oder teilweise gar nicht bestimmt wurden, gingen sie nicht in die Analyse mit ein.

Die Lineare Diskriminanzanalyse ergab im Aufbauverfahren, dass der postoperative Bestrahlungstag als einzige abhängige Variable gefunden wurde. Somit erhielt man nachfolgende Tabellen:

Bemerkung: Die Tabellen „*Kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten*“ (Abbildung 28) und „*Klassifizierungsergebnisse*“ (Abbildung 31) wurden in der Abteilung für Biomathematik der J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main von Dr. rer. nat. K. H. Tews erstellt.

Zur Tabelle der Abbildung 28:

Es werden die kanonischen Diskriminanzfunktionskoeffizienten in Form der beiden Werte $-2,184$ und $0,786$ angegeben. Des Weiteren wird angezeigt, dass nur eine Variable (Funktion) trennt, nämlich der postoperative Bestrahlungstag.

	Funktion
	1
Erster Bestrahlungstag (konstant)	0,786 -2,184

Nicht-standardisierte Koeffizienten

Abbildung 28: Kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten

Die kanonischen Diskriminanzfunktionskoeffizienten gehen zusammen mit dem entsprechend stattgehabten Bestrahlungstag in die dargestellte Formel der Abbildung 29 ein.

Zur Formel der Abbildung 29

Die Formel entspricht der Zuordnungsregel, nach welcher die Klassifizierung durch das statistische Programm in leichte und schwere HO erfolgt.

$$D = -2,184 + 0,786 \times \text{Bestrahlungstag}$$

Abbildung 29: Formel der Zuordnungsregel für die Klassifizierung

Ergebnisse

Wenn $D > 0$ ist, wird es in der Diskriminanzanalyse dem Status leicht zugeordnet.

Wenn $D < 0$ ist, wird es in der Diskriminanzanalyse dem Status schwer zugeordnet.

Durch Einsetzen der Zahlenwerte für die Bestrahlungstage 0-2 in die Formel erhält man Werte < 0 .

Im Fall der an den Tag 3-6 bestrahlten Hüften ergeben sich Werte > 0 .

Dem zu Folge würde sich ein operationsferner Bestrahlungstag positiv auf die Prävention von HO auswirken.

Dies gilt jedoch nur für das Ergebnis dieser Analyse, welches durch die eingegebenen Daten (Wertetupel) für die Gruppen und Variablen erstellt wurde.

Es ist ausdrücklich zu betonen, dass die Formel nicht dazu geeignet ist, a-priori-Wahrscheinlichkeiten hinsichtlich der Ausprägung von HO in Abhängigkeit vom Bestrahlungstag zu prognostizieren.

Zur Tabelle der Abbildung 30:

Tabelle 30 enthält die Ergebnisse der Verteilung leichter und schwerer Ossifikationen an den Bestrahlungstagen 0-6. Es ergeben sich 81 Hüften, die an Tag 0-2 und 90 Hüften, die an den Tagen 3-6 bestrahlt wurden. Gemäß der Zuordnungsregel sind sie in der Tabelle der Abbildung 31 in der Rubrik „Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit“ aufgeführt.

								Gesamt
Postoperativer Bestrahlungstag	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	
Leichte HO	4	16	55	28	48	6	4	161
Schwere HO	1	4	1	3	1			10
Summe	5	20	56	31	49	6	4	171

Abbildung 30: Verteilung von leichten und schweren HO auf die Bestrahlungstage

Zur Tabelle der Abbildung 31:

Von den 171 untersuchten Hüften waren bekanntlich 161 von leichten, 10 von schweren HO betroffen. Anhand der Zuordnungsregel sowie Rückverweis auf die Abbildung 30, ergibt sich folgende Verteilung:

Im Tabellenfeld „Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit“ wurden durch das statistische Programm 86 von 161 Hüften richtigerweise dem Status 1 (leichte HO) sowie 75 Hüften fälschlicherweise dem Status 2 (schwere HO) zugeordnet. Somit ergeben sich 46,6 % falsch positive Zuordnungen.

Die sich darunter befindlichen Zahlenwerte 4 und 6 entsprechen den 10 aufgetretenen Fällen von schweren HO. Somit wurden 4 Fälle dem Status 1 (leichte HO) als falsch positiv zugerechnet. 6 Fälle wurden korrekt dem Status 2 (schwere HO) zugeordnet.

Die Validität der Linearen Diskriminanzanalyse basiert auf einer möglichst kleinen Schnittmenge falsch positiver und- oder falsch negativer Zuordnungen, was im Umkehrschluss bedeutet, dass die Anzahl korrekt klassifizierter Fälle annähernd proportional der erreichten Trennschärfe ist.

Das Verhältnis der aufgeführten relativen Häufigkeiten von 53,4% : 46,6% sowie 40% : 60% besagt, dass die durchgeführte Lineare Diskriminanzanalyse eine gewünschte Trennschärfe in Bezug auf die untersuchten Risikofaktoren von HO nicht aufweist. Will in diesem Fall heißen, dass beinahe jeder 2te Fall fehlklassifiziert wurde.

Ein virtuelles Verhältnis von beispielsweise 82% : 18%, entspräche einer wesentlich deutlicheren Trennschärfe.

Ergebnisse

Von den ins Programm eingegeben Gruppen (leichte und schwere HO) wurden 86 Fälle dem Status 1 und 6 Fälle dem Status 2 richtig zugeordnet. Das ergibt in Summe 92 Fälle von 171, welche korrekt klassifiziert wurden. Das entspricht einer relativen Häufigkeit von 53,8 %, wie sie in der Legende der folgenden Abbildung angegeben ist. An dem Wert lässt sich die vorliegende Trennschärfe ablesen.

Status: 1 = leichte HO 2 = schwere HO			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			1	2	
Original	Anzahl	1	86	75	161
		2	4	6	10
	%	1	53,4	46,6	100,0
		2	40,0	60,0	100,0
Kreuzvalidiert ^a	Anzahl	1	86	75	161
		2	4	6	10
	%	1	53,4	46,6	100,0
		2	40,0	60,0	100,0

- a. Die Kreuzvalidierung wird nur für Fälle in dieser Analyse vorgenommen. In der Kreuzvalidierung ist jeder Fall durch die Funktionen klassifiziert, die von allen anderen Fällen außer diesem Fall abgeleitet werden.
- b. 53,8 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.
- c. 53,8 % der kreuzvalidierten gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Abbildung 31: Klassifizierungsergebnisse ^{b,c}

6 Diskussion

Da es als gesichert gilt, dass eine klinisch relevante Bewegungseinschränkung erst ab den höhergradigen Ossifikationsstadien auftritt und eine klinische Relevanz zwischen beispielsweise Stadium 0 und II nach Brooker zu vernachlässigen ist, sei im Rahmen der Diskussion, zur vereinfachten Darstellung, jeweils eine Trennachse zwischen den inapparenten Stadien und den klinisch relevanten gelegt, unter Zusammenfassung der Stadien III und IV nach Brooker.

6.1 Strahlenerzeugung

Man kann näherungsweise postulieren, dass die Art der Strahlenquelle, welche die Gesamtherddosis von 7 Gy erzeugt, keinen Einfluss auf die Ausprägung der Ossifikation hat. Die statistische Analyse ergab einen p-Wert von 0,742083 (74,2 %). Auch in der Linearen Diskriminanzanalyse konnte die Art der Strahlenquelle nicht als abhängige Variable isoliert werden.

Eine Unterscheidung hinsichtlich der Feldgröße wurde bei der Untersuchung des Einflusses der Strahlenquelle auf HO nicht getroffen. Andere Faktoren, wie Implantationsursache etc. können hier nicht gesondert betrachtet werden.

6.2 Bestrahlungsfeldgröße

Die Gründe, die zur Reduzierung der Feldgröße geführt haben, sind aus folgenden Überlegungen und gewonnenen Erkenntnissen abzuleiten:

Es ist sicherlich nicht gänzlich auszuschließen, dass unter Radiotherapie Malignome induziert werden können. Es wurde aber bislang kein einziger Fall von strahleninduzierter Zellmutation hinsichtlich maligner Entartung via postoperative Ossifikationsprävention beschrieben. Des Weiteren besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass eine mutagene Wirkung in Bezug auf die Entstehung von Osteosarkomen

bei einer Gesamtherddosis von 3000 Rad, entspricht 30 Gy über den Zeitraum von 3 Wochen appliziert, bislang nicht beobachtet werden konnte, so beispielsweise Kim et al. [39]. Ferner kam Brady [10] zu dem Ergebnis, dass bei einer Applikation am Knochen unterhalb von 7 Gy Oberflächendosis Osteosarkome nicht induziert werden.

In diesem Zusammenhang sollte trotz dessen bedacht werden, dass Bosse et al. [8] davon ausgehen, dass jährlich zwischen 1 bis 5 Patienten von 10^6 infolge Applikation pro Rad auf ein entsprechendes Gewebe ein Malignom entwickeln. Es ist zu erwähnen, dass Brown and Doll [12] bereits 1965 im Rahmen von Nachuntersuchungen bei Bestrahlungen von Patienten mit Spondylarthritis ankylopetica eine hohe Rate von Sekundärmalignomen in Gestalt von Leukämien sowie diverser anderer Karzinome fanden. Dort lagen allerdings große Wirbelsäulenregionen innerhalb des Bestrahlungsfeldes. Die Leukämien traten mit deutlicher zeitlicher Latenz zu den o.g. Kanzerosen auf. Der Diskussion abträglich ist aber, dass keine Angaben über die Applikationsform und die Strahlendosis gemacht wurden. Des weiteren sollte nicht unerwähnt bleiben, dass bei der periartikulären Radiatio bzgl. der Prävention von HO kein hämatopoetisches Areal innerhalb des Bestrahlungssektors lag.

In jedem Falle sollte es vermieden werden, das potentielle Risiko einer strahleninduzierten Zellmutation in Kauf zu nehmen. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass eine signifikante Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens zwar eine numerisch höhere Anzahl von Heterotopen Ossifikationen aufwies, diese jedoch aufgrund ihrer geringen Ausprägung klinisch für die Bewegungseinschränkung des Patienten absolut irrelevant sind. Die untersuchten Hüften erreichten maximal Stadium IC oder IIA nach Brooker, welche gemeinhin keinerlei Bewegungsdefizite in sich bergen. Allenfalls manifestieren sie sich als kosmetische „Störung“ auf den Röntgenbildern in Form vereinzelter kleinerer Knocheninseln.

Konkret ergibt sich Folgendes, was eine unnötige Bestrahlung gesunden Gewebes betrifft. Es stehen 25,5 cm² den früher maximal 340 cm² bestrahlten Arealen bei entsprechendem Bestrahlungsvolumen gegenüber. Dies bedeutet, dass bei Großfeldbestrahlung eine um Faktor 13,3 größere Oberfläche und ein entsprechendes

Volumen, ionisierender Strahlung ausgesetzt werden. Es bleibt die applizierte Gesamtherddosis von 7 Gy gleich, jedoch ist die Strahlenbelastung bei Großfeldbestrahlung wesentlich größer, da die Belastung des Gewebes direkt proportional zum Bestrahlungsvolumen zunimmt.

Eine weitere Überlegung galt dem Problem der bislang häufig diskutierten Hypothese der strahleninduzierten Schaftlockerung unzementierter Prothesen, worauf im Kapitel 6.9 näher eingegangen wird. Anthony et al. [4] postulierten bereits 1986, dass diesbezüglich ein Zusammenhang bestehen könnte.

Die Tatsache, dass Ossifikationen sowohl in den bestrahlten Arealen, als auch außerhalb auftreten, lässt zumindest vermuten, dass der Chemotaxis ähnliche Mechanismen der Ausbildung der Lokalisation. bzw. Entstehung zugrunde liegen könnten.

Unter der Annahme, dass prinzipiell jede Dosis einer ionisierenden Strahlung potentiell mutagen wirken kann, sollte zum Schutz des Patienten eine Kleinfeldbestrahlung erfolgen. Die Applikation von 7 Gy bei mittlerer Feldgröße müsste im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Relation im Einzelfall diskutiert werden.

6.3 Bestrahlungszeitpunkt

Die Auswirkung des zeitlichen Abstandes der Bestrahlung zur Operation im Hinblick auf die Entstehung ektoper Knochenneubildungen ist durchaus von Bedeutung. Das Auftreten höhergradiger Ossifikationen, die zu signifikanten Bewegungseinschränkungen führen, wie Stadium III - IV nach Brooker und CAII-CAIII nach Arcq, sollen vordergründig betrachtet werden. Es ist in früheren Untersuchungen mehrfach herausgearbeitet worden, dass die Radiatio bis spätestens zum 4. postoperativen Tag abzuschließen ist, idealerweise die operierten Hüften jedoch binnen der ersten 48 Stunden bestrahlt werden sollten [6, 36, 42, 46, 70, 74]. Studien belegen wesentlich schlechtere Ergebnisse bei Patienten, die später als Tag 4 nach OP bestrahlt wurden [46, 70].

Verantwortlich scheint hierfür der frühe Beginn der Differenzierung der pluripotenten Mesenchymzellen zu sein, der bereits 16 Stunden postoperativ beginnt und einen maximalen Anstieg nach 32 Stunden aufzeigt [58]. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten wurde eine möglichst operationsnahe Radiatio angestrebt.

In der p-Wert-Analyse mittels Fisher's Exact Test ergab sich keine Signifikanz im Hinblick auf den Bestrahlungstag und die Verknöcherungsstadien. Die Durchführung einer Linearen Diskriminanzanalyse war primär nicht abwegig. Es konnte der postoperative Bestrahlungstag als abhängige Variable gefunden werden. Im weiteren stellte sich jedoch heraus, dass aufgrund der fehlenden Trennschärfe eine valide statistische Aussage im Sinne einer seriösen Beurteilung nicht zulässig ist. Damit erwies sie sich als unbrauchbar und nicht richtungsweisend.

Ferner steht das Ergebnis, dass sich ein später Bestrahlungstermin günstig auf die Genese von HO auswirkt in völligem Widerspruch zu den Angaben anderer Autoren wie beispielweise Kantorowitz et al. [36]. Somit ist die Bestrahlung binnen 48 Stunden bzw. bis zum 4ten Tag nach OP gemäß den Ergebnissen anderer Autoren [36,58,70] zunächst weiterhin zu favorisieren.

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass eine beim Menschen präoperativ an unterschiedlichen Bestrahlungstagen praktizierte Radiatio ebenfalls durchaus zufriedenstellende Resultate liefert [28, 36,71]. Kantorowitz et al. [36] konnten im Tierversuch zeigen, dass eine Bestrahlung 1 Stunde sowie 2 Tage prä-OP gleich gute, bisweilen diskret bessere Ergebnisse aufweisen konnte.

6.4 Operationsdauer

Autoren wie Anthony [4], Hierton [32], Müller [51] und Schulze [66] haben in ihren Untersuchungen eine Korrelation zwischen OP-Zeit und dem Auftreten von HO postuliert. Sie konnten zeigen, dass sich eine lange OP-Dauer hinsichtlich der Entstehung HO negativ auswirkt. Die in dieser Arbeit gefundenen Daten weisen keinen

direkten Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Autoren auf. Der Sachverhalt, dass lange Operationszeiten die Entstehung HO begünstigen, konnte erneut bestätigt werden.

6.5 Operativer Zugang und intraoperatives Vorgehen

Es wird postuliert, dass sich die chirurgische Sorgfalt positiv auf die HO auswirkt. Diesbezüglich wurde von van Lowell [49] ein Verhaltenskatalog aufgestellt, der die nachfolgenden Punkte zu berücksichtigen empfiehlt:

1. Die Verwendung eines posterolateralen oder lateralen Zugang gegenüber eines vorderen.
2. Minimierung des Perioststrippings, sofern ein anteriorer Zugang erforderlich ist oder bevorzugt wird.
3. Vermeidung einer Loslösung des Trochanters major bei primärer Hüft-TEP.
4. Vorsichtige und schonende Behandlung des Weichteilgewebes.
5. Kauterisieren einer rauen Knochenfläche.
6. Sorgfältige Blutstillung sowie minutiöses Entfernen allen devitalisierten Gewebes.
7. Pulsierende Spülung (Jet-Lavage) zur Entfernung aller Knochen- und Gewebsreste verwenden.
8. Weichteilgewebekompression und Redon Drainage für 24 bis 48 Stunden einsetzen, um sowohl Hohlräume als auch Wundhämatome zu vermeiden.

Gemäß Punkt 1 o.g. Kriterien stellt der praktizierte anterolaterale Zugang nach Watson-Jones kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von HO dar. Bezogen auf die weiteren von Lowell aufgestellten Operationsprinzipien ist bei den untersuchten Hüften in gleicher Weise verfahren worden.

6.6 Verwendete Prothesen

Bislang konnte, soweit recherchierbar, in keiner Studie ein signifikanter Zusammenhang herausgearbeitet werden zwischen dem Typ der implantierten Kunsthüften und dem Auftreten von HO. Hartwig et al. [29] fanden, dass Patienten von der Implantation einer

unzementierten CAD-Prothese mehr profitieren als von zementierten Nicht-CAD-Prothesen, was jedoch bei der starken Weichteiltraumatisierung der CAD-Prothese bezweifelt werden darf. Bzgl. der hier betrachteten Patienten konnte ein negativer Einfluss von unterschiedlichen Prothesentypen auf die Ausbildung von HO nicht aufgezeigt werden.

6.7 Operationsindikation und Risikopatienten

Bei der im Kapitel 5.5.4 Kasus 1 beschriebenen Falldarstellung liegt eine Therapieresistenz vor. Im übrigen stellen sich bezogen auf die untersuchten Hüften bzgl. bislang isolierter Risikofaktoren die beschriebenen Verlaufsdarstellungen hinsichtlich relevanter HO unauffällig dar. Dies zeigt sich konträr zu den gefundenen Ergebnissen anderer Autoren. [8, 36, 38, 41, 45, 49, 53, 60, 67, 71, 76, 77, 79].

6.8 Ossifikationen außerhalb des Bestrahlungsfeldes

Das Auftreten von Knocheninseln, innerhalb und jenseits des Bestrahlungsfeldes dokumentiert, dass die Bestrahlung in einigen Fällen nur partiell das Auftreten von Knochenneubildung zu verhindern vermag. Es erscheint plausibel, dass dort, wo keine ionisierende Strahlung auf die Mitoserate und Differenzierung der Stammzellen einwirkt, die Ausbildung von Verknöcherungen stärker vertreten ist. Gemäß Abbildung 22 weisen bei kleinem Bestrahlungsfeld 27,4 % (28 Hüften) externe Verknöcherungen auf, bei mittlerem Bestrahlungsfeld 6,9 % (2 Hüften), bei der Großfeldbestrahlung keine. Insgesamt konnten bei 17,5 % der Patienten bestrahlungsfeldextern gelegene Knochenherde gefunden werden.

Im Kapitel 5.6 konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Knochenherden außerhalb der Feldgrenze sehr stark von der verwendeten Bestrahlungsfeldgröße abhängt. Da die Ossifikationen weit von der Artikulationsregion auftreten, haben sie keinen Einfluss auf die Beweglichkeit. Sie treten überhäufig bei der Kleinfeldbestrahlung auf. Die Tatsache, dass Ossifikationen sowohl in den bestrahlten Arealen, als auch außerhalb auftreten, lässt vermuten, dass der Chemotaxis ähnliche Mechanismen der Ausbildung

der Lokalisation. bzw. Entstehung zugrunde liegen könnten. Aufgrund der klinischen Inapparenz ist die Notwendigkeit einer größeren Bestrahlungsfläche, um diesen „kosmetischen“ Effekt zu kompensieren, jedoch in Frage zu stellen.

6.9 Strahleninduzierte Prothesenlockerung

Vorwegzunehmen ist, dass, aufgrund zu geringer Fallzahl, keine valide Aussage hinsichtlich dieses Themas zu treffen ist. Dennoch ist es sicherlich interessant, sich die Verteilung hinsichtlich der Bestrahlungsfeldgröße sowie der verwendeten Prothese anzuschauen.

Es gab nur eine Patientin, die mittels Großfeldbestrahlung (14 cm x 20 cm) bei unzementierter Prothese, therapiert wurde. Bei ihr lagen somit 2/3 des Schaftes im Bestrahlungsvolumen. Bei zwei Hüften wurde eine Kleinfeldbestrahlung durchgeführt, jeweils bei vollzementiertem und bei zementfrei implantiertem Kunstgelenk. Bei einem dritten Patienten wurde mittels mittlerer Feldgröße bestrahlt (10 cm x 10 cm), ihm war eine Hybridprothese implantiert worden. Dennoch ist bei den untersuchten Hüften unabhängig von den verwendeten Kunstgelenken und unabhängig davon, ob sich der Schaft innerhalb des Zielvolumens befindet, eine radiogene Schaftlockerung unzementierter Prothesenschäfte nicht zu vermuten. Dies geht mit den gewonnenen Ergebnissen von Jasty [35], der zeigte, dass durch konsequente Abschirmung des Schaftes aus dem Bestrahlungsfeld keinerlei Lockerungen auftraten, konform. Gesichert ist, dass das Einwachsen unzementierter Schäfte durch die Bestrahlung verzögert wird. Dieser Fragestellung gingen Wise und Mitarbeiter [80] durch tierexperimentelle Versuche an Hunden nach. Es kann beim Menschen hinsichtlich der Verankerung nicht zementierter Prothesen eine strahlendosisabhängige Verzögerung des Einwachsens nachgewiesen werden, die bereits bei 10 Gy applizierter Herddosis keine Relevanz mehr besitzt [22, 36]. Das schließt andere Ursachen, wie häufiges oder unsachgemäßes Umlagern etc. selbstverständlich nicht aus. Ferner konnte in dieser Studie keine statistische Signifikanz bzgl. o.g. Fragestellung aufgezeigt und kein Beitrag zur weiteren Sicherung der von Anthony et al. [4] gefundenen Ergebnisse, welche eine radiogene Schaftlockerung postulieren, geliefert werden.

6.10 Dosiswirkungsbeziehung, Fraktionierung, Biologisches Äquivalent

Vergleicht man das Biologische Äquivalent von 18 bei einer unfraktionierten Bestrahlung mit 6 Gy, mit der unfraktionierten Bestrahlung mit 7 Gy (in der Abbildung Nr. 11 fett und kursiv dargestellt), so lässt sich erkennen, dass die letztere Applikationsform mit einem Wert für das Biologische Äquivalent von 23 nicht wesentlich höher belastend für den Patienten zu sein scheint, als die aufwendigere Fraktionierung von 10 Gy auf 3 x 3,3 Gy mit einem Wert von 20.

Es sollte das Biologische Äquivalent bei der Diskussion der Nachbestrahlung jedoch nicht überbewertet werden. Stellt man die Gabe von 5 x 2 Gy mit dem Wert 17, der Applikation von 7 Gy bei einem Wert von 23 gegenüber, so ist hinsichtlich des wesentlich höheren logistischen Aufwandes der fraktionierten Bestrahlung der Mehraufwand (Personalbelastung, Wartezeiten, Betriebs- und Therapiekosten) nicht zu rechtfertigen. Des Weiteren ist zu überlegen, dass eine häufige Umlagerung des Patienten, z.B. auf den Bestrahlungstisch, dem Einwachsungsprozess der Endoprothese nicht förderlich ist.

Bezüglich der Frage nach einer minimalen Strahlendosis zur Ossifikationsprophylaxe zeigten Untersuchungen von Hedley et al. [31], dass bei einer Radiatio mit 280 Rad (2,8 Gy) kein nennenswerter therapeutischer Effekt mehr zu erzielen ist. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist in dieser Arbeit sicherlich nur schwer eine repräsentative statistische Aussage zu treffen.

So erscheinen die Vorteile der hier praktizierten einzeitigen Bestrahlung mit 7 Gy in Bezug auf die Gewebsschonung, respektive die wohl überwiegenden Nachteile hinsichtlich zu hoher Fraktionierung mit beschriebenem unerwünschtem Mehraufwand für Patienten und Personal, plausibel.

6.11 Laborparameter

Alkalische Phosphatase

Sofern sich eine Signifikanz hinsichtlich der alkalischen Phosphatase gezeigt hätte, wäre es sicherlich sinnvoll gewesen, zwischen der alkalischen Knochenphosphatase und den Isoenzymen zu differenzieren. Hier wurde jedoch nur die Gesamt-AP bestimmt. Keiner der Patienten mit einer höhergradigen HO wies eine AP-Erhöhung auf. Obwohl ein Zusammenhang zwischen der Aktivität des zentral am Knochenstoffwechsel beteiligten Enzyms und der ektopen Knochenneubildung zu mutmaßen gewesen wäre, scheint hier kein direkter Zusammenhang gegeben zu sein. Untersuchungsergebnisse von 167 Patienten sollten hier sicherlich nur eine begrenzte Aussagekraft besitzen.

Calcium:

Hier wurde der Einfluss von Normabweichungen untersucht. Der Calcium-Serumspiegel war in den untersuchten Fällen normal, ein Einfluss auf gesteigerte Ossifikation ist allenfalls spekulativ. Eine Phosphat-Bestimmung ist nicht erfolgt. Sie wäre in prospektiv angelegten Studien ggf. in Erwägung zu ziehen.

C-Reaktives Protein:

Ein Einfluss der CRP-Konzentration auf verstärkte Knochenneubildung konnte in dieser Arbeit nicht aufgezeigt werden und ist soweit recherchierbar von anderen Autoren nicht beschrieben bzw. untersucht worden.

Leukozyten:

Eine Zusammenhang zwischen Leukozytenzahl und dem Auftreten von HO ließ sich nicht ableiten.

Erythrozytenkonzentrate / Eigen- oder Fremdkonserven:

Die Anzahl gegebener Konserven spielt offensichtlich für vermehrte Ossifikationen keine Rolle. Ob die Gabe von Eigen- oder Fremdblut eine Einfluss hat, ist aufgrund der geringen Fallzahl nur schwer beurteilbar.

Ein prädisponierender Faktor hinsichtlich eines gesteigerten Ossifikationsrisikos bei der Verabreichung entsprechender Blutkonserven konnte nicht gefunden werden. Eine umfassende Durchsicht der Blutgruppennormalverteilung im weiteren Schrifttum ließ erkennen, dass unabhängig von genetischen Faktoren, sowie Herkunftsländern, die Blutgruppe A generell nicht überrepräsentiert war, wie bei der in dieser Studie erfassten Patienten, sodass eine Proportionalität zwischen der Blutgruppenzugehörigkeit und dem Auftreten höhergradiger HO wohl nicht herzuleiten ist.

Körpertemperatur :

Erhöhte Temperaturen traten postoperativ bei einem Großteil der Patienten auf. Die gefundenen Temperaturerhöhungen sind am ehesten auf den stattgehabten Eingriff zurückzuführen und nicht als Folge der Bestrahlung anzusehen.

Fazit:

Zusammenfassend ist kein Einfluss der untersuchten Laborparameter auf eine gesteigerte HO zu finden.

6.12 Wundheilung

Der Verdacht, die Bestrahlung rufe Wundheilungsstörungen hervor, besteht bereits seit Beginn dieser Therapieform. Er ist zunächst rein spekulativ auch berechtigt.

Gemäß den Ergebnissen dieser Arbeit, wie auch vieler anderer Studien ist die Wundheilungsstörung als unerwünschte Nebenwirkung der Radiatio nicht nachgewiesen. Es wurde stets darauf geachtet, die Operationswunde aus dem Bestrahlungsvolumen auszublenden. Diesem Aspekt kommt gewichtig die hier praktizierte Feldgrößenminimierung im Sinne des Shieldings (Feldgrößenreduktion) entgegen, da die Wundnaht ohnehin nicht mitbestrahlt wurde. Die Reduktion der Feldgröße geht, soweit recherchierbar, auf Gehl [26] zurück. Nachdem anhand retrospektiver Studien [16, 26] die Ausdehnungen und die häufigsten Lokalisationen beschrieben worden sind, hat Gehl das Bestrahlungsvolumen auf ca. 50 % reduziert.

Bei den bakteriellen Infektionen zeigten sich keine höhergradigen HO, welche bislang auch nicht als Ursache beschrieben wurden.

Laut Riegler et al. [63] ist die Hämatombildung als gelegentliche Ursache für HO zu nennen. Plausible Mechanismen konnten noch nicht aufgezeigt werden.

6.13 Diabetes mellitus

Es wurde der Diabetes mellitus als relativ häufige Grunderkrankung miterfasst, die ihrer Morphologie nach, je nach Stoffwechsellage mit mehr oder weniger stark ausgeprägten Alkalose- bzw. Azidosezustandsbildern einhergeht. Es ist bekannt, dass sich auch außerhalb von bedrohlichen Situationen, wie beispielsweise dem ketoazidotischen Koma, mit respiratorischen und metabolischen Kompensationsmechanismen, entsprechende pH-Schwankungen finden. Eine Erfassung permanenter Blutgasanalysen wäre in diesem Zusammenhang von Interesse gewesen, ist jedoch aufgrund des retro-, und nicht prospektiven Charakters der Studie nicht verfügbar. Die statistische Aussagekraft ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl von Diabetes-Patienten eher als gering einzustufen. Möglicherweise besteht, unabhängig des Vorliegens eines Diabetes mellitus, eine denkbare therapeutische Konsequenz in einer kontrollierte temporären Beeinflussung des Blut-pH-Wertes innerhalb des kritischen Zeitraumes der Teilungsmaxima der Mesenchymzellen. Dies müsste jedoch in prospektiv angelegten Studien erst nachgewiesen werden.

6.14 Body Maß Index (BMI)

Da Hierten et al. [32] zeigen konnten, dass ein hohes Gewicht einen bedeutenden Prädispositionsfaktor für HO darstellt, sollte in dieser Studie ein möglicher Zusammenhang bzgl. der Entstehung von HO untersucht werden. Denn je höher das Gewicht, desto höher auch der BMI-Grad, da die Körpergröße nur unwesentlich Einfluss hat [48].

Es wäre daher interessant gewesen, in dieser Studie herauszufinden, ob die Höhe des Körperfettanteils, unabhängig von zu hohem Gewicht und damit folglich auch bei nicht besonders adipösen Patienten (z.B. bei großen athletischen oder muskulösen Menschen), einen proossifikativen Einfluss auf ektope Knochenneubildung besitzt. In der vorliegenden Arbeit konnte dies jedoch nicht bestätigt werden.

Wie in Kapitel 5.10 aufgezeigt, konnte zumindest eine statistische Signifikanz nicht angegeben werden. Dennoch ist es auffällig, dass in Gruppe 0, drei von 61 Patienten (4,9 %) und in Gruppe I sechs von 78 (7,6 %) Patienten von höhergradigen HO betroffen waren. In Gruppe II war es ein Patient von 30 (3,3 %). In Gruppe III betrug die höhergradigen HO 0 %. Man hätte wohl eher genau gegenteiliges erwartet.

Es ist jedoch davon auszugehen, dass bei hohem BMI-Grad, schon allein aufgrund des höheren Gewichtes, von stärker ausgeprägten HO auszugehen ist. Da in dieser Studie aufgrund zu geringer Fallzahl in der BMI-Hochrisikogruppe Grad III keine eindeutige Aussage über den Einfluss des Körperfettanteils möglich ist, wäre es sicherlich nicht abwegig, diesbezüglich in prospektiv angelegten Studien weitere Untersuchungen ins Auge zu fassen.

6.15 Procedere bei manifesten Ossifikationen

Es sei erwähnt, dass Versuche unternommen worden sind, das Problem der Entfernung von HO ohne Operation anzugehen. So spritzten Ditmar und Steidl [17] lokal Magnesiumsulfat oder gaben Magnesium-Laktat oral mit sehr guten Ergebnissen. Der Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Calciumphosphatausfällung und Auflösung von Calciumphosphatkomplexen. Es sollte durchaus hinsichtlich der Genese der HO über das Vorliegen einer Calciphylaxie nachgedacht werden, welche auf einer Komplikation des Hyperparathyroidismus bei fortgeschrittene Niereninsuffizienz und Hämodialyse basiert. Üblich ist jedoch die Entfernung HO in einer weiteren Sitzung und Praktizierung einer Prophylaxe erneuter HO durch Radiatio oder Gabe von NSAR, von Diphosphonaten abgesehen.

6.16 Abschließender Vergleich der Therapieregime

Es konnte festgestellt werden, dass die Bestrahlung mit der Feldgröße von 10x10 cm (Gruppe 2) in dieser Betrachtung die besten Resultate bezüglich höhergradiger Verknöcherungen zeigte. Es traten keine relevanten Ossifikationen bei 29 untersuchten Patienten auf. Bei der Großfeldbestrahlung mit der Feldgröße 14x14 bis 17x20 cm (Gruppe 3), wurden bei 12,5 %, (40 operierte und radiotherapierte Hüften) klinisch und radiologisch relevante Knochenneubildungen gefunden und bei der Kleinfeldbestrahlung (Gruppe 1) mit Feldgrößen zwischen 3x8,5 und 5x10 cm zeigten 4,9 % (102 operierte und radiotherapierte Hüften) höhergradige HO. Sofern man die Patientin, welche als „non responder“ zu bezeichnen ist, herausrechnet, beziffern sich die Prozentangaben bzgl. der relevanten HO im Falle des kleinen Bestrahlungsfeldes auf 3,9 % sowie auf 7,5 % bei dem großen Bestrahlungsfeld. Die numerisch höhere Anzahl nicht relevanter Verknöcherungen bei der Kleinfeldbestrahlung sollte hierbei angesichts ihrer Inapparenz vernachlässigt werden.

Zwischen den Bestrahlungstagen 0 - 2 und Tag 3 - 4 waren nur marginale Unterschiede in Bezug auf relevante Ossifikationen zu verzeichnen. So kann gelten, innerhalb von 48 Stunden, nicht aber später als Tag 4 postoperativ zu bestrahlen.

Zwar schien das Ergebnis der Linearen Diskriminanzanalyse (siehe Kapitel 5.11) ansatzweise Anlass zu Spekulationen dahingehend zu geben, dass sich ein operationsferner Bestrahlungstag günstiger hinsichtlich der HO auswirken könnte als ein möglichst operationsnaher Bestrahlungstag. Aber aufgrund der erwähnten fehlenden Trennschärfe der Linearen Diskriminanzanalyse kann (zumindest in Bezug auf die Resultate dieser Arbeit) nicht davon ausgegangen werden. Somit sollte im Sinne der Verantwortlichkeit gegenüber den Patienten zunächst weiterhin eine evidence based medicine betrieben werden.

Ob sich die seit einigen Jahren mit guten Resultaten praktizierte präoperative Bestrahlung in Zukunft etablieren wird, bleibt zunächst noch abzuwarten. Jedoch besteht berechtigte Hoffnung auf gute Ergebnisse.

Unter dem eklatant wichtigen Aspekt der Schonung gesunden Gewebes und einer fakultativ zu vermutenden strahleninduzierten Entwicklung eines Malignoms erscheint die Kleinfeldbestrahlung (Gruppe 1) durchaus probat. Wenngleich eine geringere Anzahl von Patienten, die mit 100 cm² Feldgröße (mittlere Feldgröße, Gruppe 2) bestrahlt wurden, in dieser Studie keine höhergradigen Ossifikationen aufwiesen, jedoch mit den Nachteilen einer höheren Strahlenbelastung. Hier würde eine Diskussion der Nutzen-Risiko-Relation sicherlich eine Gradwanderung beinhalten.

Es ist unter Betrachtung aller relevanten Aspekte von einer Großfeldbestrahlung künftig kategorisch abzusehen, da sie trotz größerer Strahlenbelastung des Gewebes keinerlei klinisch und radiologisch erkennbare Vorteile aufweist.

6.17 Schlussfolgerung

Seit den 80er Jahren hat die Strahlentherapie Einzug in die Prophylaxe von heterotopen Ossifikationen bei Zustand nach Totalendoprothese des Hüftgelenkes gefunden. Die Effizienz dieser Therapieform ist nicht zu widerlegen. Jedoch sind primär Unterschiede in der Wirksamkeit bzgl. der applizierten Gesamtherddosis, der Verteilung der Dosis (Fraktionierung) als auch des postoperativen Bestrahlungstages herausgearbeitet worden. In weniger großem Umfang fanden Untersuchungen hinsichtlich der Bestrahlungsfläche bzw. des Bestrahlungsvolumens statt. Die Gesamtherddosis und Fraktionierung betreffend konnte durch diese Studie erneut bestätigt werden, dass die einmalige Applikation von 7 Gy, entspricht etwa 700 rad, eine auch biologisch schonende und ausreichend potente Bestrahlung darstellt. Zumal sie durch das einzeitige Vorgehen für Personal und Patient recht unaufwendig ist.

Es gilt als gesichert, dass eine Radiatio innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage am sinnvollsten ist. Man geht davon aus, dass so genannte pluripotente Stammzellen durch eine Fehldifferenzierung letztlich zu HO führen. Sie zeigen eine starke Mitoserate innerhalb von 48 Stunden postoperativ, womit eine Bestrahlung im genannten Zeitintervall sinnig ist, um die Proliferation weitergehend zu supprimieren. Zum anderen wird empfohlen, nicht nach dem 4. Tag zu bestrahlen. Somit sollte, falls

möglich, innerhalb von 48 Stunden, jedoch nicht später als 4 Tage post-OP bestrahlt werden. Andere Zeitvorgaben, von der präoperativen Radiatio abgesehen, erscheinen obsolet. Die Resultate der Linearen Diskriminanzanalyse, welche zu offerieren schienen, einen späten Bestrahlungstermin zu wählen (siehe Kapitel 5.11), sind wegen der fehlenden Trennschärfe in der Diskussion nicht verwertbar. Die p-Werte-Analyse, bezogen auf die Betrachtung verschiedener Bestrahlungszeitpunkte bzw. Intervalle lieferte ebenfalls keine statistisch relevanten Ergebnisse.

Es ist zu bedenken, dass die Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit in Form von p-Werten ohnehin ein rein statistisches Betrachtungskriterium darstellt und folglich nicht isoliert betrachtet werden sollte. Relative Häufigkeiten und absolute Zahlen im Sinne der deskriptiven Statistik besitzen in Bezug auf das zu etablierende Therapiekonzept weiterhin ihre Berechtigung.

In dieser Studie schnitt die Kleinfeldbestrahlung gegenüber der Großfeldbestrahlung deutlich besser ab, obwohl sie angesichts des optimalen Bestrahlungszeitraumes deutlich benachteiligt war. Somit ist, was die Bestrahlungsfeldgröße betrifft, von einer großflächigen Radiatio künftig grundsätzlich abzusehen. In diesem Zusammenhang ist keineswegs die Strahlenbelastung für das Gewebe zu vernachlässigen. Somit wäre die Kleinfeldbestrahlung mit einer Fläche ab 25,5 cm² gegenüber bis zu 340 cm² bei Großfeldbestrahlung, bei entsprechendem Volumen in Abhängigkeit von der Bestrahlungstiefe (Patiententiefe), wohl zu favorisieren. Wenngleich eine geringe Anzahl von Patienten, die mit 100 cm² Feldgröße bestrahlt wurden, in dieser Studie keine höhergradigen Ossifikationen aufwiesen, jedoch mit den Nachteilen einer ebenfalls höheren Strahlenbelastung im Vergleich zur Kleinfeldbestrahlung. Eine diebbezügliche Diskussion über eine Nutzen – Risiko – Relation würde eine Gradwanderung darstellen, sollte jedoch gleichwohl von Interesse sein.

Es kann sicher gelten, dass die Kleinfeldbestrahlung, innerhalb von 48 Stunden bis Tag 4 postoperativ praktiziert werden sollte. Sie stellt das kleinste Risiko des Patienten in Bezug auf die Induktion eines Malignoms dar. Den Aufwand für Patient und Personal betreffend und in Bezug auf die therapeutischen Effizienz, ist es eine durchaus

Diskussion

sinnvolle, kompatible sowie praktikable Strategie zur Ossifikationsprophylaxe. Es sei denn, man würde sich für ein mittleres Bestrahlungsfeld entscheiden.

Alternativ steht sicherlich auch die Therapie mit NSAR zu Verfügung, von Diphosphonaten ist jedoch abzusehen, da sie lediglich den Einbau von Calcium verhindern und sich nach Absetzen derselben die Ossifikationen verzögert manifestieren.

7 Zusammenfassung

Es wurden 167 Patienten an 171 Hüften in den Jahren 1984 bis 2000 mit einer Hüftgelenktotalprothese versorgt und anhand der Auswertung von Röntgenbildern und Krankenblattunterlagen in einer randomisierten retrospektiven Studie betrachtet. Risikogruppen wurden mit erfasst. Es fanden sich unter den Untersuchten 56 Männer und 111 Frauen. Das vordergründige Untersuchungsziel bestand darin, den Einfluss dreier unterschiedlicher Bestrahlungsfeldgrößen auf die Suppression der Heterotopen Ossifikationen zu erfassen. Zum anderen sollte die Auswirkung des zeitlichen Abstandes des Bestrahlungstermins zum Operationszeitpunkt untersucht werden. Darüber hinaus ging es darum, durch eine umfangreiche Registrierung von Laborparametern und weiterer Kriterien Aufschluss über möglicherweise vorliegende Risikofaktoren für verstärkte Bildung von Heterotopen Ossifikationen zu erhalten.

Alle Patienten wurden einzeitig (unfraktioniert) mit einer Herddosis von 7 Gy (ca. 700 rad) bestrahlt. Die Feldgröße betrug in Gruppe 1 (102 operierte und radiotherapierte Hüften) 3 cm x 8,5 cm bis 5 cm x 10 cm. Gruppe 2 (29 Hüften) wurde mit einer konstanten Feldgröße von 10 cm x 10 cm therapiert. Zuletzt lieferte die Gruppe 3 (40 Hüften) Ergebnisse eines Bestrahlungsfeldes der Größe von 14 cm x 14 cm bis 17 cm x 20 cm. Die Nachuntersuchung erfolgte erstmals 14 bis 16 Wochen nach dem Eingriff und bezog sich primär auf den radiologischen Befund.

In Gruppe 1 betrug die klinisch und radiologisch relevanten Knochenneubildungen 4,9 %, und Gruppe 3 war mit 12,5 % vertreten. Eine Patientin war als „non responder“ zu bezeichnen. Sofern man diese Patientin herausrechnet, beziffern sich die Prozentangaben in Gruppe 1 auf 3,9 %, in Gruppe 2 auf 0,0 % und in Gruppe 3 auf 7,5 % klinisch und radiologisch relevante Knochenneubildungen.

Der postoperative Bestrahlungstermin lag zwischen Tag 0 und 6. Dabei wurden 94,2 % der Hüften innerhalb der Tage 1 bis 4 therapiert.

Die Patienten der Gruppen 1 und 2 wurden mittels eines 6 MV-Linearbeschleunigers nachbestrahlt. Die Patienten aus der Gruppe 3 wurden mittels Telekobalt 60-Isotop radiotherapiert. Ein Einfluss der Strahlengenerierung auf die Ossifikation ließ sich nicht nachweisen. Strahleninduzierte Wundheilungsstörungen fanden sich nicht.

Es wurde 39-mal eine vollzementierte Prothese, 7-mal eine zementfreie Prothese und 125-mal eine Hybridprothese implantiert. Ein Zusammenhang zwischen verwendeten Prothesenarten und vermehrter Entstehung von HO konnte nicht aufgezeigt werden. Der operative Zugang erfolgte bei allen Eingriffen über den antero-lateralen Zugang nach Watson-Jones.

Bezüglich der Operationsdauer, die im Mittel bei 68 Minuten lag, konnte die bisherige Erfahrung, wonach höhergradige Ossifikationen infolge langandauernder Eingriffe verstärkt auftreten, erneut bestätigt werden.

Es wurden multiple labortechnische Parameter analysiert, ohne nachweisbaren Einfluss auf vermehrte HO.

Die unfraktionierte Kleinfeldbestrahlung mit 7 Gy, idealerweise zwischen Tag 0 - 2, jedoch nicht später als bis zum 4. postoperativen Tag appliziert, konnte weiterhin als sinnvolle, schonende und für Patient und Personal weniger unaufwendige sowie kostengünstige Therapiestrategie herausgearbeitet werden. Von der Großfeldbestrahlung ist aufgrund schlechterer Ergebnisse hinsichtlich relevanter Ossifikationen und der größeren Strahlenbelastung des Gewebes unter dem Aspekt einer Malignomprävention, künftig besser kategorisch abzusehen. Die Bestrahlung mittlerer Feldgröße lieferte hinsichtlich der Verhinderung höhergradiger Ossifikationen die besten Ergebnisse, jedoch um den Preis einer etwas größeren Strahlenbelastung. Unter dem Aspekt des Schutzes des gesunden Gewebes, sollte künftig im Sinne des Shieldings mit der kleinen oder mittleren Feldgröße therapiert werden. Wobei sich hier bzgl. der Verwendung der Feldgrößen eine Gradwanderung in der Risiko-Nutzen-Relation vollzieht.

8 Abstract

In a random and retrospective study with the help of X-ray photographs and medical reports, the case histories of 167 patients, who between 1984 and 2000 received a total of 171 artificial hip joints, were analyzed. Risk-groups were included. 56 of the patients were male, 111 female. The main objective of the study was to ascertain the influence of the size of the area exposed to radiotherapy with regard to the suppression of heterotopic ossification (HO). Also taken into consideration were the consequences resulting from the length of time between the operation and subsequent treatment with radiotherapy. Further extensive analysis of laboratory parameters and other criteria should reveal the possible presence of a particular risk-factor with regard to the increased tendency towards heterotopic ossification.

All patients received a single radiotherapy treatment (one-staged) with a focal dose of 7 Gy. The size of the area exposed to radiation (field quantity) was in group 1 (102 hips) between 3 cm x 8,5 cm and 5 cm x 10 cm. In group 2 (29 hips) the area exposed to radiation was a constant 10 cm x 10 cm. Group 3 (40 hips) provided findings resulting from an area exposed to radiation which was between 14 cm x 14 cm and 17 cm x 20 cm. The first follow-up examinations were carried out between 14 and 16 weeks after the operation. In many cases the development was recorded over a period of several years.

In the first group clinically and radiologically relevant heterotopic ossification occurred in 4,9 % of the cases discussed. In group 2 the percentage was 0,0 % and in the third group it was 12,5 %. One patient (female) was a “non-responder”. If her case is reduced from the total sum, the percentage of clinically and radiologically relative heterotopic ossification is then 3,9 % for the first, 0,0 % for the second and 7,5 % for the third group.

The time set for postoperative radiation treatment lay between days 0 and 6. 94,2 % of the hips were treated between the first and fourth day.

Abstract

The patients from Group 1 and 2 were treated by a 6 MV-linear accelerator. Patients from group 3 (large field quantity) received their treatment by telecobalt 60-isotope. The radiation generated had apparently no influence to the rate of ossification. Disturbances in the healing process induced by radiation were not recorded.

In 39 cases the artificial joint was only secured by fully cemented prosthesis. In 7 cases non cemented prosthesis was used and in 125 cases a hybrid-prosthesis artificial joint was implanted. No difference between the type of the prosthesis and an increase of HO was found.

In all cases the operations were carried out via the antero-lateral access using the method perfected by Watson-Jones.

As far as the length of the operation is concerned, no new aspects were discovered. The theory that the longer the operation takes the more likely that the tendency towards ossification will increase, was once again shown to be true.

Clinical laboratory diagnostics were analyzed with the result that they had no provable influence on increased HO.

Results from a linear discriminant analysis showing, that later dates (norm: 0 - 6 days) for postoperative radiotherapy could have a positive influence with regard to the prevention of HO (Heterotopic Ossification) must be discarded due to the failing selection criteria.

The single radiotherapy treatment (one-staged, 7 Gy) with only a small area exposed to radiation (small field quantity), applied ideally between the days 0 - 2, however no later than the fourth day after the operation, can still be considered a sensible, gentle therapy, easy on both patient and hospital staff and at the same time relatively inexpensive. In future it would seem best to avoid exposing large areas (large field quantity) to radiation; as far as relevant ossification is concerned, the results after such treatment

Abstract

improve the chances of contracting cancer. The exposure of medium sized areas (were worse and the increased exposure of healthy tissue to such large doses of radiation medium field quantity) provides as far as the prevention of increased ossification is concerned the best results, although the patient is then submitted to the dangers resulting from increased radiation.

Under the aspect of protecting healthy tissue, future radiation treatment should involve the exposure from small to medium areas thus protecting the patient from further injury. However, an evaluation towards a risk / benefit treatment for the patient should be considered.

9 Anhang

9.1 Fallbeispiele

Kasus 1: Eine 65-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand, ohne bekannte etablierte Risikofaktoren bei normalem Gewicht wurde 08/1996 linksseitig aufgrund einer Coxarthrose mit einer Hybridprothese versorgt. Ohne jegliche intra- oder postoperative Komplikationen entwickelte sie ein Stadium IVB nach Brooker, CAII bis CAIII nach Arcq. Die Patientin wurde am 1. Tag nachbestrahlt mit 7 Gy durch eine Telekobalt 60-Bestrahlung bei einer Feldgröße von 14 cm x 20 cm.

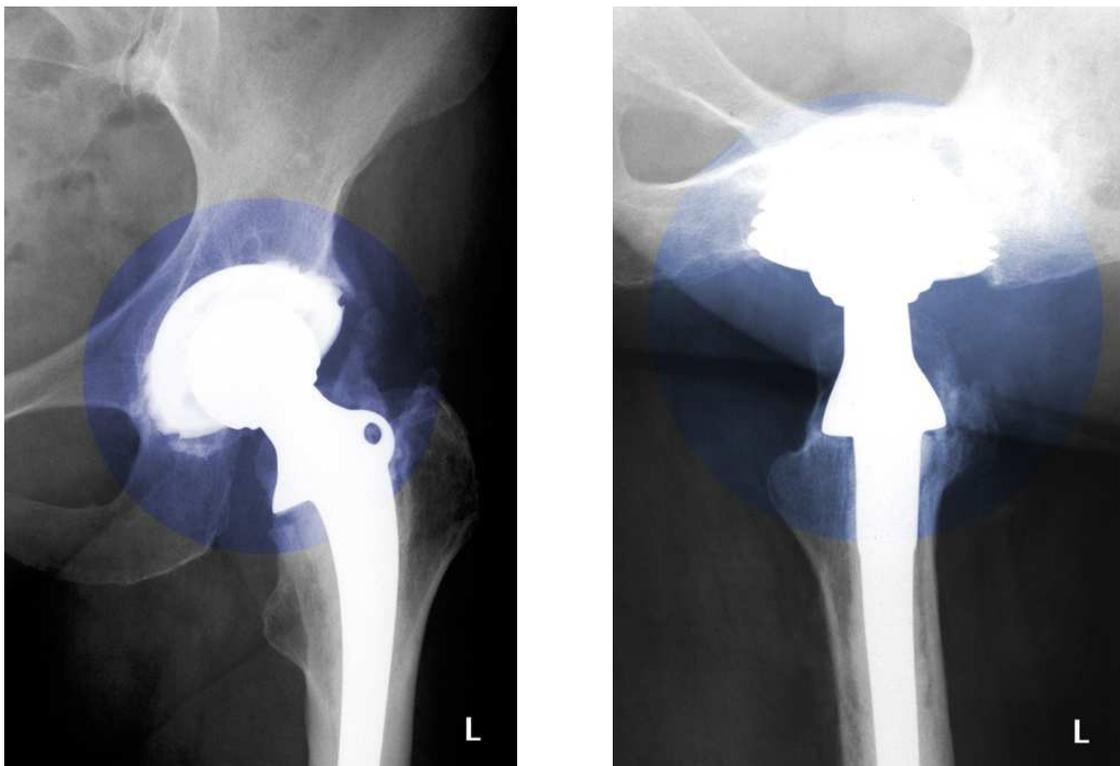


Abbildung 32: Linke Hüfte mit Hybrid-TEP und ausgeprägten HO, a.p.-Projektion und lateralem Strahlengang nachuntersucht 14 Wochen postoperativ (HO blau unterlegt – siehe auch nachfolgende Seiten)

Dieselbe Patientin wurde im Jahr zuvor im Mai an der rechten Hüfte aus gleicher Ursache operiert, allerdings mit einer zementfreien Endoprothese versorgt. Hier auch Nachbestrahlung mit 7 Gy bei Großfeldbestrahlung (14 cm x 20 cm).

Die nachfolgenden Röntgenkontrollen dokumentierten eine Schaftsinterung mit umgebendem Lysesaum bei Schaftlockerung.

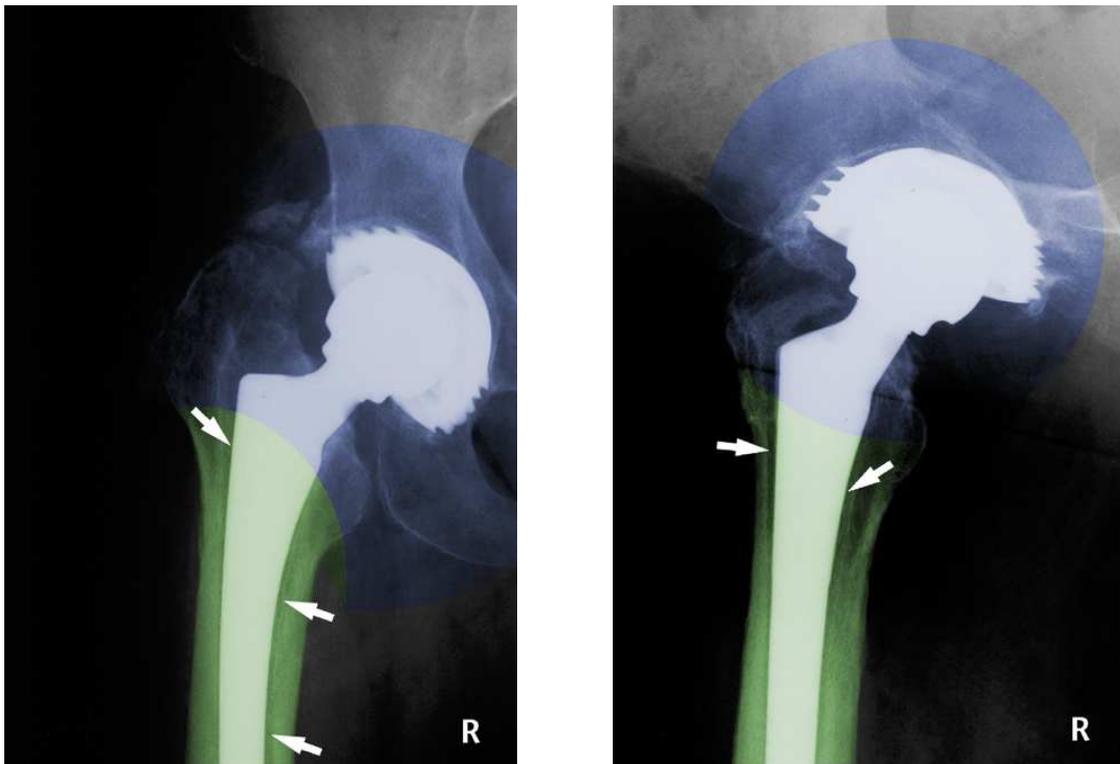


Abbildung 33: Unzementierte Totalendoprothese mit Lysesaum bei Schaftlockerung, Röntgenaufnahme 14 Wochen postoperativ (Lysesaum siehe Pfeilmarkierung)

4/1998 wurde eine Revisionsoperation an der rechten Hüfte durchgeführt im Rahmen derer eine Hybrid-TEP (unzementierte Schraubpfanne mit zementiertem Schaft) implantiert wurde bei Entfernung heterotoper Ossifikationen.

Die Bestrahlung erfolgte am 3. postoperativen Tag durch einen 6 MV-Linearbeschleuniger. Auf der Abbildung 34 ist wieder deutlich die Ausbildung von ektooper Knochenneubildung der Stadien IIA/CAII zu sehen. Intra- oder postoperative Komplikationen lagen nicht vor.

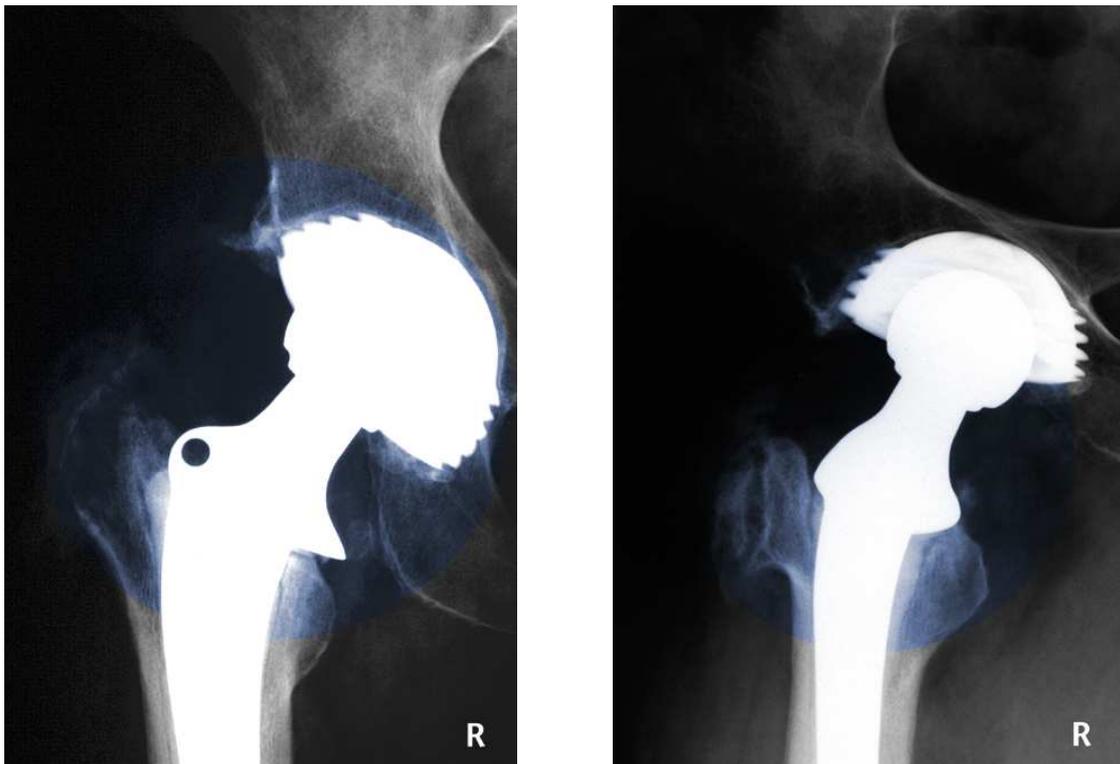


Abbildung 34: Z.n. Revisionsoperation der rechten Hüfte mit Implantation einer Hybrid-TEP, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ

Kasus 2: 87-jährige Patientin in altersentsprechendem Allgemeinzustand.

Zustand nach Pfannenlockerung und zweimaliger Luxation sowie permanenter Wundsekretion ohne Erregerisolierung.

Erneute Totalendoprothese 10/1998 mittels vollzementierter Prothese. Gutes Revisionsergebnis mit Stadium IA/CAI bei komplikationslosem Verlauf. Prophylaktische Bestrahlung bei minimierter Feldgröße am 3. postoperativen Tag. Keine erneute Wundsekretion.

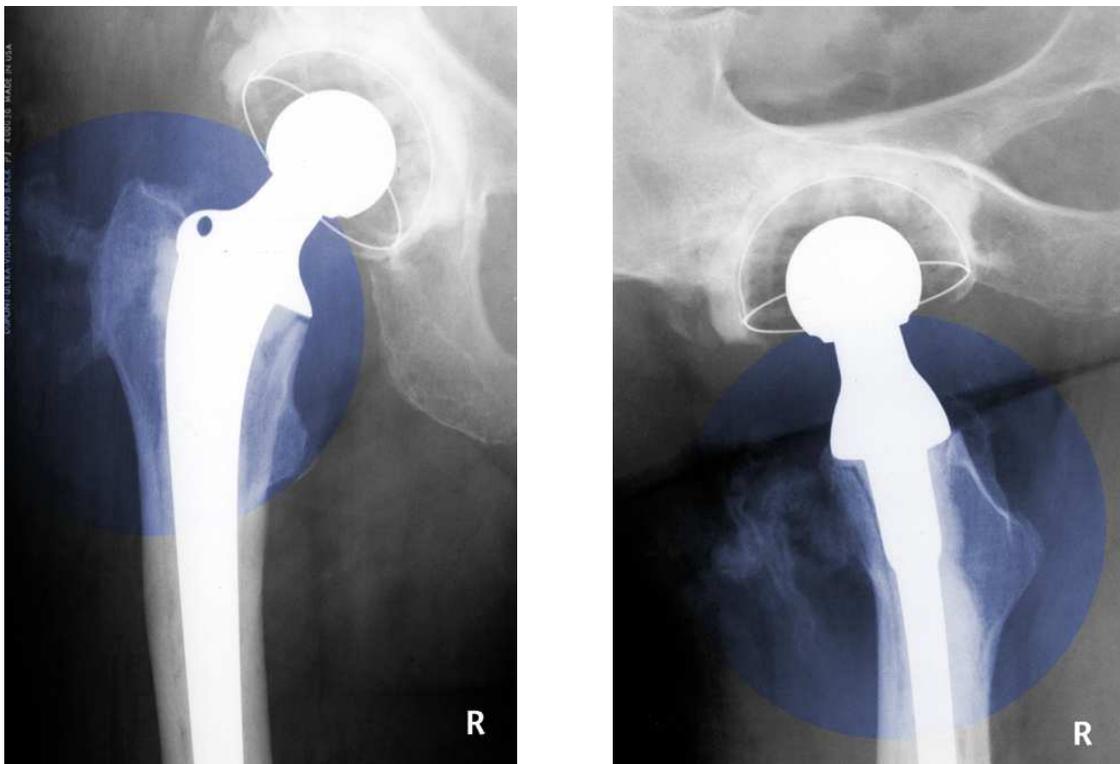


Abbildung 35: Zustand nach zweimaliger Luxation, Pfannenlockerung und Wundsekretion, Röntgenaufnahme 13 Wochen postoperativ

Kasus 3: 56-jährige Patientin, die wegen einer beidseitigen Dysplasiecoxarthrose 1999 bilateral operiert wurde. Es wurde in beiden Fällen eine unzementierte TEP eingesetzt. Die rechte Hüfte wurde am 4. Tag bestrahlt, die linke Seite am 2. Tag jeweils mit minimierter Feldgröße. Beide Hüften zeigten keinerlei Verkalkungen.

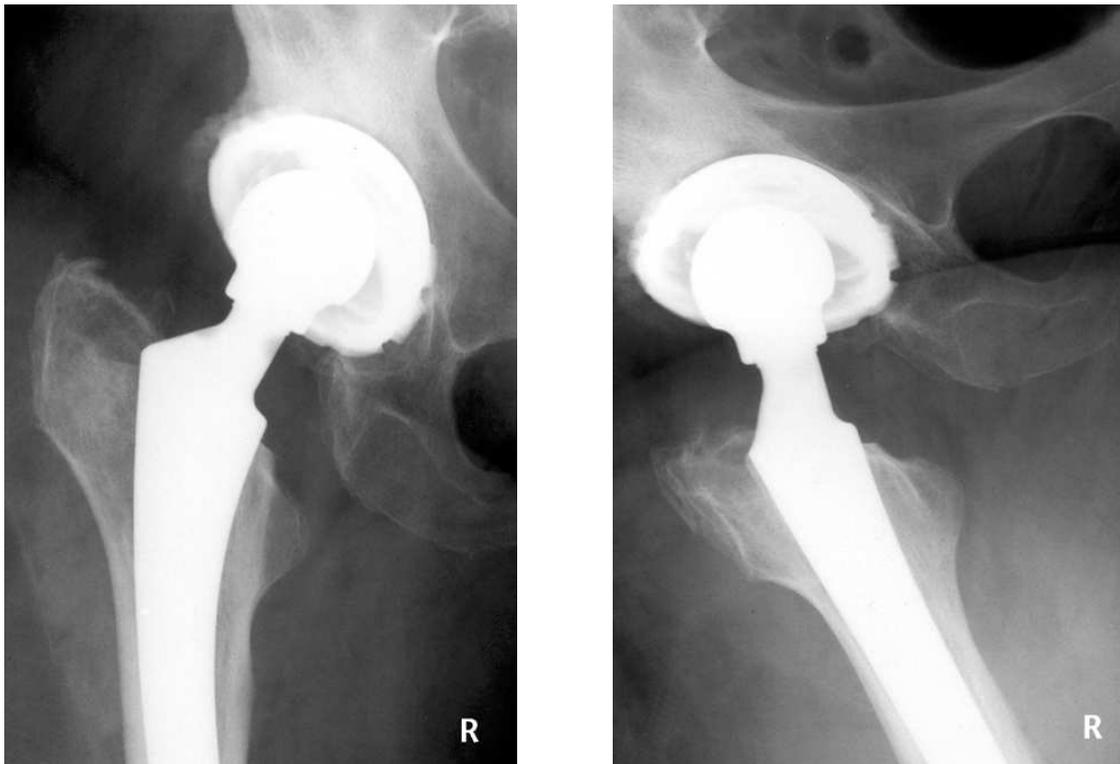


Abbildung 36: Beidseitige Dysplasiecoxarthrose, versorgt mit unzementierten Endoprothesen, hier rechte Hüfte, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ

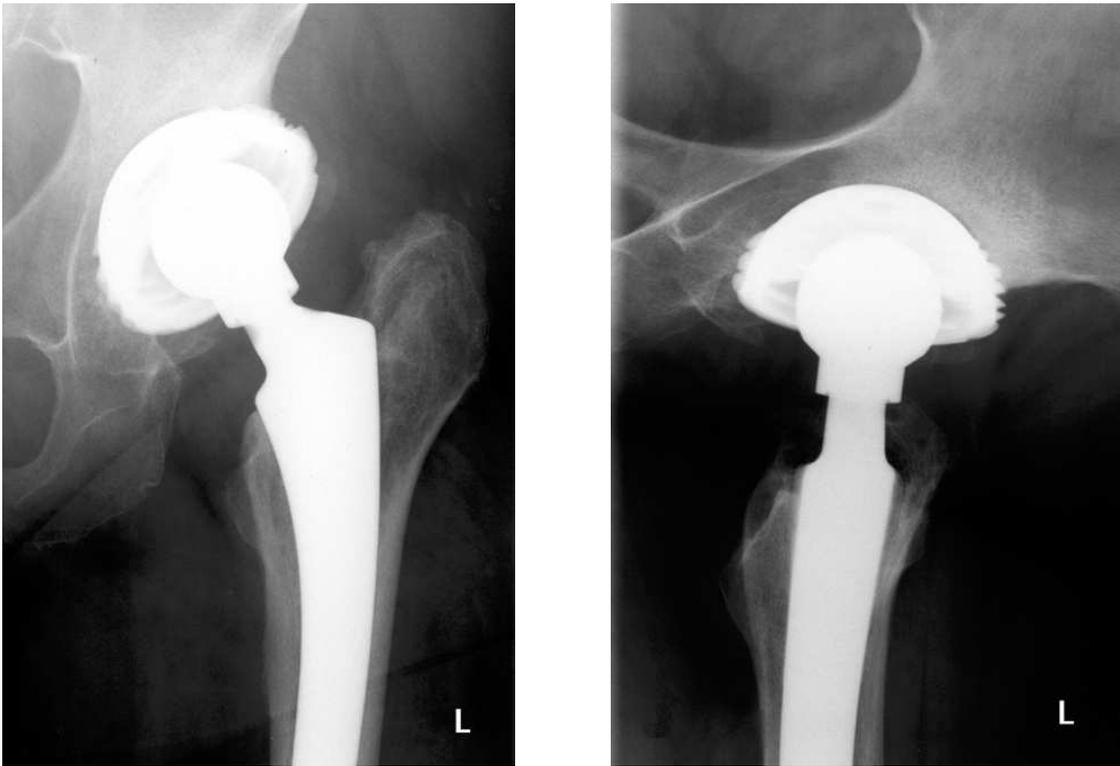


Abbildung 37: Beidseitige Dyplasi-coxarthrose, hier linke Hüfte versorgt mit einer Mark III-Prothese mit unzementiertem Schaft, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ

Kasus 4: 52-jährige Patientin, bei der infolge einer linksseitigen Schenkelhalsfraktur eine dynamische Hüftschraube implantiert wurde.

In einer 1999 durchgeführten Revisionsoperation wurde der Patientin eine Hybridprothese eingesetzt. Ossifikationsstadium 0/0 mit gutem Ergebnis bei Kleinfeldbestrahlung.



Abbildung 38: Dynamische Hüftschraube (DHS) bei Schenkelhalsfraktur, sekundäre Hüftkopfnekrose, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ

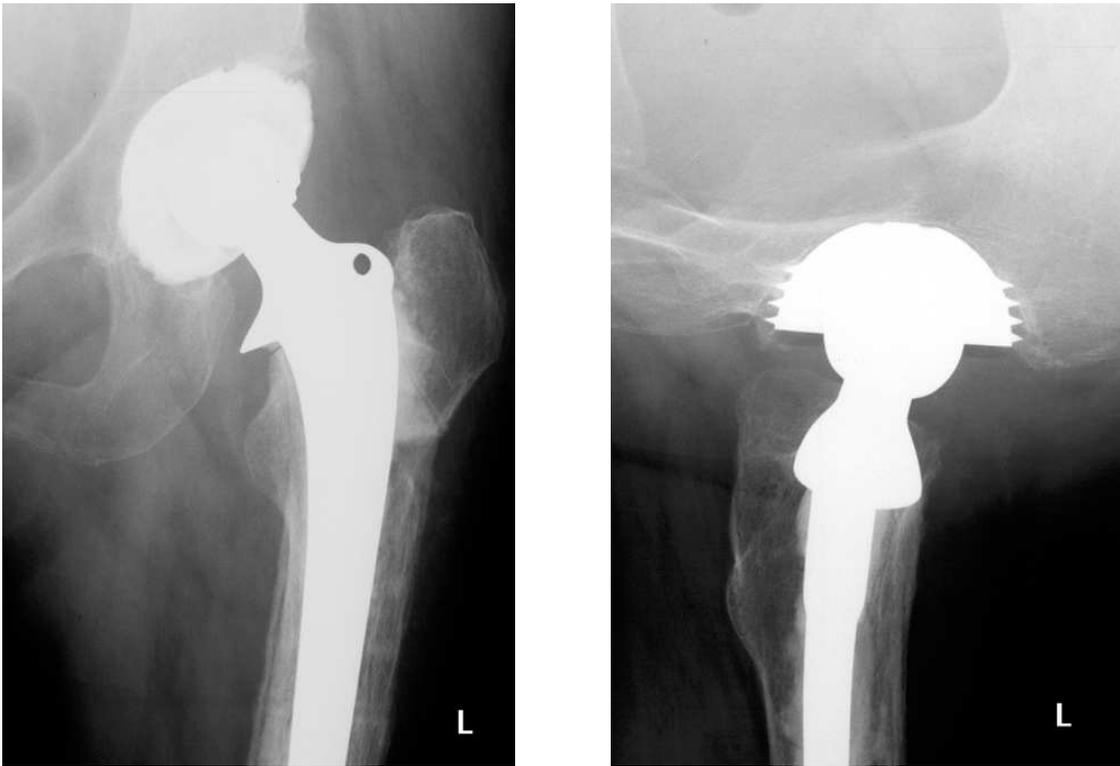


Abbildung 39: Mark III- Hybridprothese, Schaftimplantation mit Palacos, bei Z.n. Entfernung einer dynamischen Hüftschraube (DHS) bei Schenkelhalsfraktur, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ

Kasus 5: 75-jährige Patientin, bei der infolge einer Acetabulumfraktur bei bestehender Hüftkopfnekrose eine Acetabulumrekonstruktion mit anschließendem Einsatz einer Hybrid-Prothese durchgeführt wurde. Es resultierte eine nur geringfügige Verknöcherung Stadien IA / CAI bei Kleinfeldbestrahlung.

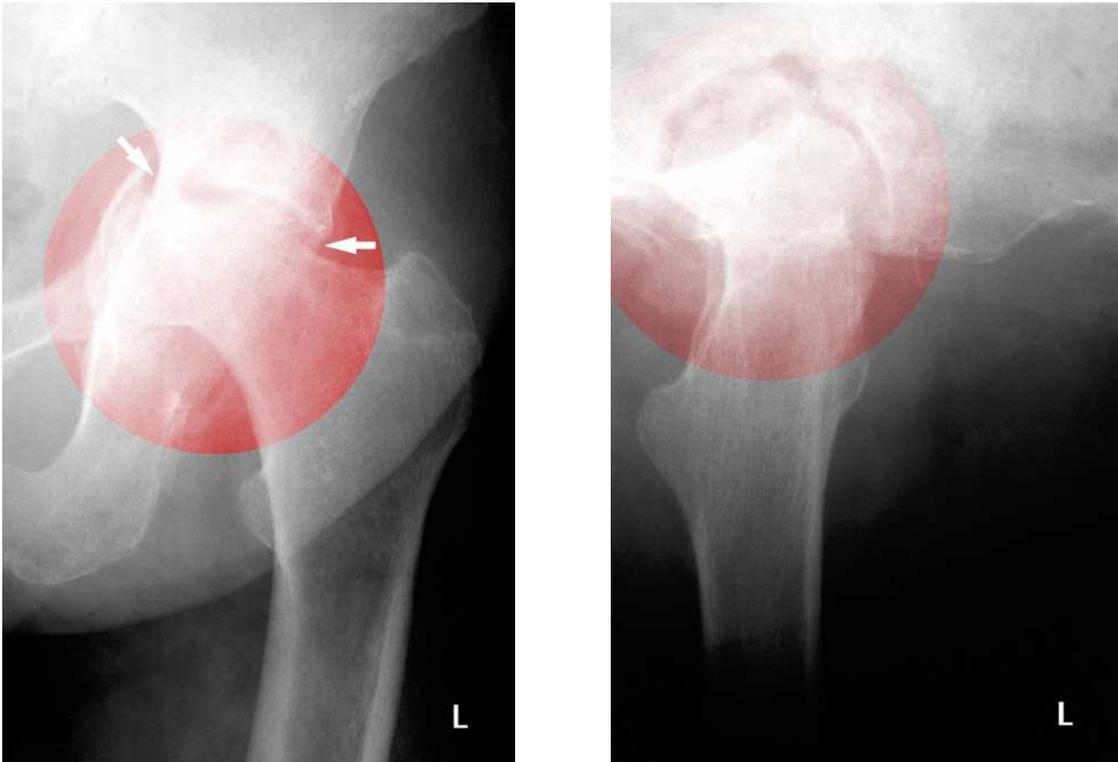
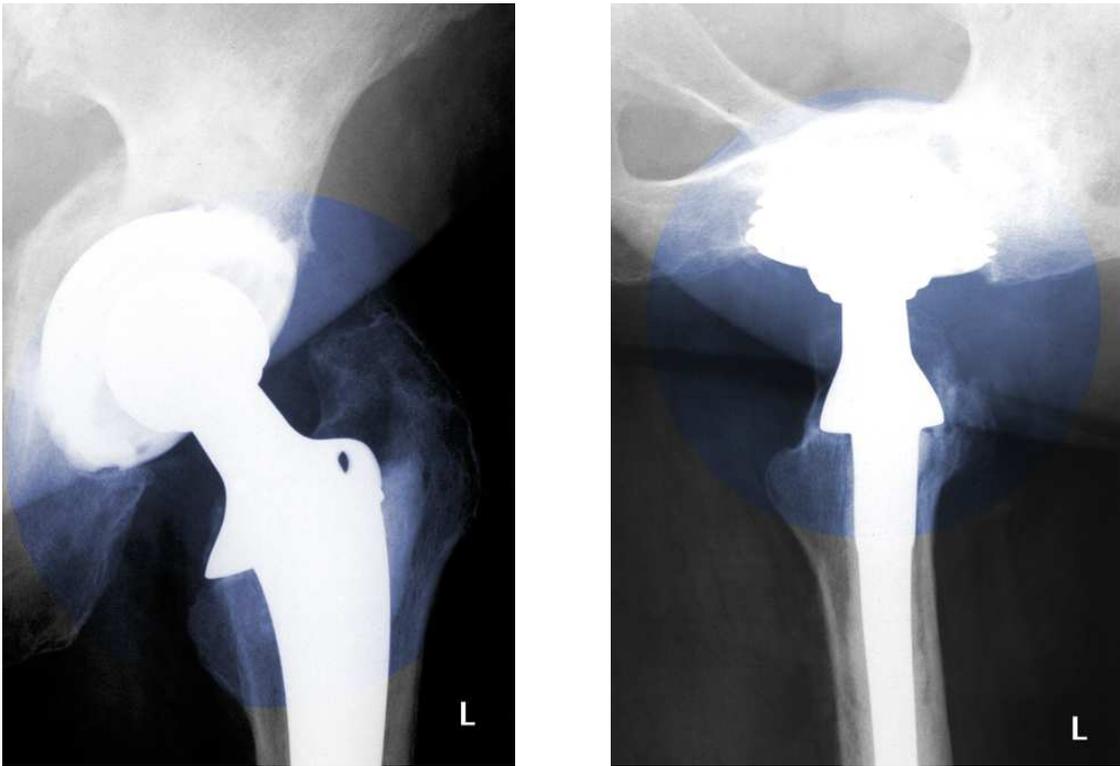


Abbildung 40: Acetabulumfraktur und Hüftkopfnekrose



**Abbildung 41: Acetabulumrekonstruktion nach Frakturierung, hier
Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ nach Einsatz einer
Hybrid-Prothese**

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassische Klassifikation heterotoper Ossifikationen nach Brooker [11]	11
Abbildung 2: Periartikuläre Weichteilregionen nach dem modifizierten Brooker-Schema nach Parkinson et al. (1982), [57].....	12
Abbildung 3: Klassifikation nach Arcq [5]	13
Abbildung 4: Lokalisationen HO nach De Lee und Gehl [14, 24].....	14
Abbildung 5: Bestrahlungsfeld nach Gehl in Kleinfeldtechnik (1991) [26]	15
Abbildung 6: Tiefendosis bei Stehfeldern	21
Abbildung 7: Tiefendosis bei Gegenfeldern.....	21
Abbildung 8: Simulationsaufnahme des kleinen Bestrahlungsfeldes	22
Abbildung 9: Simulationsaufnahme des mittleren Bestrahlungsfeldes.....	23
Abbildung 10: Simulationsaufnahme des großen Bestrahlungsfeldes	24
Abbildung 11: Zeit-Dosis-Fraktionierungsschema	27
Abbildung 12: Formel zur Bestimmung des BMI.....	28
Abbildung 13: Gegenüberstellung von leichten und schweren HO in Gruppe 1 - 3.....	33
Abbildung 14: P-Wert-Ermittlung gemäß der Gegenüberstellung der Gruppen 1-3 in Bezug auf höhergradige HO	34
Abbildung 15: Verteilung der postoperativen Bestrahlungstage 0 - 6 in den	35
Abbildung 16: Ossifikationsstadien bezogen auf den postoperativen Bestrahlungstag	36
Abbildung 17: Gegenüberstellung der Anzahl der postoperativ bestrahlten Hüften an Tag 0 und 1 sowie Verteilung der leichten und schweren Ossifikationen	37
Abbildung 18: Gegenüberstellung der Anzahl postoperativ bestrahlten Hüften an Tag 0 - 2 und 3 - 4 sowie Verteilung der leichten und schweren Ossifikationen.....	37
Abbildung 19: Gegenüberstellung der Anzahl der postoperativ bestrahlten Hüften an Tag 0 - 2 und 3 - 6 sowie Verteilung der leichten und schweren Ossifikationen...	38
Abbildung 20: p-Werte bezogen auf Ossifikationsstadien zum Bestrahlungszeitraum	38
Abbildung 21: Brooker-Stadieneinteilung bezogen auf die Operationsdauer.....	39
Abbildung 22: Externe HO in den Gruppen 1 – 3.....	42
Abbildung 23: Brooker-Stadieneinteilung, bezogen auf externe Ossifikationen.....	42
Abbildung 24: Laborparameter in tabellarischer Übersicht	44

Anhang - Abbildungsverzeichnis

Abbildung 25: Brooker-Stadieneinteilung, bezogen auf die transfundierte Blutgruppe	45
Abbildung 26: Stadieneinteilung nach Brooker hinsichtlich des Vorliegens / Nichtvorliegens eines Diabetes mellitus	46
Abbildung 27: Brooker-Stadieneinteilung, bezogen auf den BMI-Grad	47
Abbildung 28: Kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten	49
Abbildung 29: Formel der Zuordnungsregel für die Klassifizierung	49
Abbildung 30: Verteilung von leichten und schweren HO auf die Bestrahlungstage... 50	
Abbildung 31: Klassifizierungsergebnisse ^{b,c}	52
Abbildung 32: Linke Hüfte mit Hybrid-TEP und ausgeprägten HO, a.p.-Projektion und lateralem Strahlengang nachuntersucht 14 Wochen postoperativ (HO blau unterlegt – siehe auch nachfolgende Seiten)	74
Abbildung 33: Unzementierte Totalendoprothese mit Lysesaum bei Schaftlockerung, Röntgenaufnahme 14 Wochen postoperativ (Lysesaum siehe Pfeilmarkierung).....	75
Abbildung 34: Z.n. Revisionsoperation der rechten Hüfte mit Implantation einer Hybrid-TEP, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ	76
Abbildung 35: Zustand nach zweimaliger Luxation, Pfannenlockerung und Wundsekretion, Röntgenaufnahme 13 Wochen postoperativ	77
Abbildung 36: Beidseitige Dyplasiecoxarthrose, versorgt mit unzementierten Endoprothesen, hier rechte Hüfte, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ....	78
Abbildung 37: Beidseitige Dyplasiecoxarthrose, hier linke Hüfte versorgt mit einer Mark III-Prothese mit unzementiertem Schaft, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ	79
Abbildung 38: Dynamische Hüftschraube (DHS) bei Schenkelhalsfraktur, sekundäre Hüftkopfnekrose, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ.....	80
Abbildung 39: Mark III- Hybridprothese, Schaftimplantation mit Palacos, bei Z.n. Entfernung einer dynamischen Hüftschraube (DHS) bei Schenkelhalsfraktur, Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ.....	81
Abbildung 40: Acetabulumfraktur und Hüftkopfnekrose	82
Abbildung 41: Acetabulumrekonstruktion nach Frakturierung, hier Röntgenaufnahme 16 Wochen postoperativ nach Einsatz einer Hybrid-Prothese	83

9.3 Literaturverzeichnis

- [1] Abrahamson, S.O., Ahlgren, S., Dahlströhm, J.A., Ohlin, Stiggson, L.:
Ectopic Bone after Hip Replacement. - Excision and free Fat Transplants in four Cases
Acta Orthop. Scand, 55., 589-592, 1984.
- [2] Ahrengart, L.: Periarticular Heterotopic Ossification After Total Hip Athroplasty.,
Clin. Orthop. Rel. Res. 263, 49-58, 1991.
- [3] Alexiades, M.M., Clain, M.R. Bronson, M.J.: Prospective Study of Porous – Coated
Anatomic Total Hip Arthroplasty, Clin. Orthop. Rel. Res. 269, 205-208, 1991.
- [4] Anthony, P., Keys, H., McCollister Evarts, C., Rubin, P., Lush, C.: Prevention of
Heterotopic Bone Formation with early Post Operative Irradiation in High Risk Patients
Undergoing Total Hip Arthroplasty: Comparison of 10.000 Gy vs 20.000 Gy Schedules,
Int . J. Rad. Onkol. Biol. Phys.,13, 365-369, 1986.
- [5] Arcq, M.: Die paraartikulären Ossifikationen - Eine Komplikation der Totalendo-
prothese des Hüftgelenks, Arch. Orthop. Unfall-Chir., 77, 108-131, 1973.
- [6] Blount, L.H., Thomas, B.J., Tran, L., Selch, M.T., Silvester, L.E., Parker, R.G.:
Postoperative Irradiation for the Prevention of Heterotopic Bone: Analysis of different
Dose Schedules and Shieldings Considerations, Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 13, 577-
581, 1990.
- [7] Boitzy, A., Zimmermann, H.: Komplikationen bei Totalendoprothesen der Hüfte,
Arch. Orthop. Chir., 66, 192-200.
- [8] Bosse, M.J., Poka, A., Reinert, C.M., Ellwanger, Slawson, R., McDevitt, E.R.:
Heterotopic Ossification as a Complication of Acetabular Fracture, Bone Joint Surg.,
1231-1237, 1988.

- [9] Boyd, B.M. jr., Roberts, W.M, Miller, G.R.: Periartikular Ossification Following Burns. South Med. J., 52, 1048, 1959.
- [10] Brady, L. Radiation-induced sarcomas of Bone. Skeletal Radiol. 4, 72-78, 1979.
- [11] Brooker, A.F., Bowermann, J.G., Robinson, R.A., Riley, L.H.: Ectopic Ossification Following total HiP Replacement, J Bone Joint Surg., 55-A, No. 8, 1629-1632, 1973.
- [12] Brown, W., Doll.: Mortality from cancer and other causes after radiotherapie for Ankylosing Spondylitis, Brit. Med. Journal 2, 1327-1332, 1965.
- [13] Chantrain, Avery, J.M., Baud, C.A.: A Biophysical Study of Traumatic Ectopic Ossification, Clin. Orthop. Rel. Res., 255, 289-292, 1990.
- [14] Cotta, H., Schulitz, K.-P.: Komplikationen der Hüftalloarthroplastik durch periartikuläre Gewebsreaktionen, Arch. Orthop., Unfall-Chir., 69, 35-59, 1970.
- [15] Couvee, L.M.J.: Heterotopic Ossification and the Surgical Treatment of Serious Contractures, Papers read at the 1970 Meeting, 86-94, 1970.
- [16] De Lee, J., Ferrari, A., Charnly, J.: Ectopic Bone Formation Following Low Friction Arthroplasty Of the HiP Clin. Orthop. Rel. Res., 121, 53-59, 1976.
- [17] Ditmar, R., Steidl, L.: The Importance of Magnesium in Orthopedics. VI. The Importance of Magnesium in the Treatment of Ectopic Calcification and Ossification, (LA, Czech.), Acta Chir. Orthop. Traumat. Czech., 56, (3), 190-200, 1989.
- [18] Ekelund, A., Brosjö, O., Nilsson, O.S.: Experimental Induction of Heterotopic Bone., Clin. Orthop. Rel. Res., 263, 102-112, 1991.
- [19] Elmstedt, E., Lindholm, T.S., Nilsson, O.S., Törnkvist, H.: Effect of Ibuprofen on Heterotopic Ossification after Hip Replacement, Acta. Orthop. Scan., 56, 25-27, 1985.

- [20] Errico, T.J., Fetto, J.F., Waugh, T.R.: Heterotopic Ossification, Clin. Orth. Rel. Res., 190, 138-141, 1984.
- [21] Evans, E.B.: Orthopaedic Measures in the Treatment of Severe Burns, J. Bone Joint Surge., 48-A, 643-669, 1966.
- [22] Evarts, C.M., Ayers, D.C., Puzaz, J.E.: Prevention of Heterotopic Bone Formation in High-Risk Patients by Postoperative Irradiation., Chapter 6, 70-83.
- [23] Fahrner, H., Koch, P., Ballmer, P., Enzler, P., Gerber, P.: Ectopic Ossification Following Total HiP Arthroplasty: Is Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis a Risk Factor?, Brit. J. Rheumatic, 27, 187-190, 1988.
- [24] Frejka, B.: Heterotopic Ossification and Myositis Ossificans Progressiva., Czech. Orthop., Soc., 2, No. 3, 157-166.
- [25] Garland, D.E., Blum, C.E., Walters, R.L.: Periarticular Heterotopic Ossification in Head Injured Adults, J. Bone, Surg., 62-A, 1143-1146, 1980.
- [26] Gehl, H.-B., Carstens, J.H., Casser, H. R., Savvidis, E., Ammon, J.: Prophylaxe ektoper Ossifikationen bei Hüftgelenkendoprothesen, Röntgenpraxis 44, 117-121, 1991.
- [27] Goel, A., Sharp, D.J.: Heterotopic Bone Formation After HiP Replacement, J. Bone Joint., 73-B, No. 2, 255-257, 1991.
- [28] Gregoritch, S., Chadha, M., Pelligrini, V., Rubin, P., Kantorowitz, D.: Pre-operative irradiation for prevent of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement – preliminary results., J Rad. Oncol. Biol. Phys. 27 Suppl., 157-158, 1993.
- [29] Hartwig, C.P-H., Sell, S., Küsswetter, W.: Periartikuläre Verknöcherungen nach zementfreier und zementfixierter Totalendoprothesen-Implantation des Hüftgelenkes, Z. Orthop., 127, 296-301, 1989.

- [30] Healey, W.L., Lo, T.C.M., Covall, D.J., Pfeifer, B.A., Wasilewski, S.A.: Single - Dose Radiation Therapy for Prevention of Heterotopic Ossification After Total Hip Arthroplasty, *J. Arthrop.*, 5, No. 4, 369-375, 1990.
- [31] Hedley, A.K., Mead, L.P., Hendren, D.H.: Prevention of heterotopic Bone Formation Following total HiP Arthroplasty Using 600 Rad in a Single Dose, *J. Arthrop.*, No. 4, 319-325, 1989.
- [32] Hierten, C., Blomgren, G., Lindgren, U.: Factors associated with Heterotopic Bone Formation in Cemented Total Hip Prostheses, *Acta Orthop. Scand*, 54, 698-702, 1983.
- [33] Hu, H.P., Kuijkpers, W., Sloof, T.J.J.H., van Horn, J.R., Versleyen, D.H.: The Effect of Biphosphonate on induced Heterotopic Bone, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 272, 259-267, 1990.
- [34] Hu, H.P., Slooff, T.J.J.H., van Horn, J.R.: Heterotopic Ossification Following Total HiP Arthroplasty: A Review, *Acta Orthop. Belg.*, 57-2, 169-181, 1991.
- [35] Jasty, M., Schutzer, S., Trepper, J., Willett, C., Stracher, M.A., Harris, W.H.: Radiation-Blocking Shields to Localize Periarticular Radiation Precisely for Prevention of Heterotopic Bone Formation Around uncemented Total HiP Arthroplasty, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 267, 138-145, 1990.
- [36] Kantorowitz, D.A., Miller, G.J., Ferrara, J.A., Ibbott, G, S., Fisher, R., Ahrens, C.R.: Praeoperativ versus postoperative Irradiation in the Prophylaxis of Heterotopic Ossification in Rats., *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Physiol.*, 19, 1431-1438, 1990.
- [37] Kennedy, W.F., Gruen, T.A., Chessin, H., Gasparini, G., Thompson, W.: Radiation Therapy to Prevent Heterotopic Ossification After Total HiP Arthroplasty, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 262, 185-191, 1991.

- [38] Kilgus, D.J., Namba, R.S., Gorek, J.E., Cracchiolo, A., Amstutz, H.C.: Total Hip Replacement for Patients with who have Ankylosing Spondylitis, *J. Bone, Joint Surg.*, 72- A, No. 6834-839, 1990.
- [39] Kim. J.H., Chu, F.C., Woodard, H.Q., Myron, P.D., Melamed, R., Huvos, A., Cantin, J.: Radiation-induced Soft – Tissue and Bone Sarcoma, *Radiology*, 129, 501-508, 1978.
- [40] Kjaersgaard-Andersen, P., Schmidt, S.A.: Total Hip Arthroplasty, *Clin. Orthop. Rel. Res.* 263, 78-86, 1991.
- [41] Konski, A.A., Pellegrini, V.D.: Postoperativ Irradiation for Prevention of Heterotopic Bone After Total Hip Arthroplasty, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 18, 19, 809-811, 1990.
- [42] Konski, A.A., Pellegrini, V.D., Poulter, C., De Vanny, Rosier, R., McCollister Everts, C., Henzler, M., Rubin, P.: Randomized Trial Comparing Single Dose versus Fractionated Irradiation for Prevention of Heterotopic Bone: A Preliminary Report, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 18, 1139-1142, 1990.
- [43] Larson J.M., Mickalski, J.P., Collacott, E.A., Candance, D.E., McComb, C., Madorsky, J.B.: Increased Prevalence of HLA-B27 in Patient with ectopic Ossification in Following Traumatic Spinal Cord Injury., *Rheum. Rehab.*, 20, 1073, 1980.
- [44] Lemeshev, Y., Lahr, C.J., Denton, J., Kent, S.P., Diethelm, A.G.: Heterotopic Bone Formation Associated with Intestinal Obstruction and Small Bowel Resection., *Alabama J. Med. Science* 20, No.3, 314-317, 1983.
- [45] Liebermann, T.H et al.: Heterotopic Ossifikation after primary cemented and noncemented total hip arthroplasty in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Can. J.Surg.* 135-139, 1994.

- [46] Lo, T.C.M., Healy, W.L., Covall, D.J., Dotter, W.E., Pfeiffer, B.A., Torgerson, W.R., Wasilewski, S.A.: Heterotopic Bone Formation After HiP Surgery: Prevention with Single - Dose Postoperative HiP Irradiation., *Radiology*, 168, 851-854, 1988.
- [47] Lohela, P., Ovara, S., Leinonen, A.: Heterotopic Bone Formation in Abdominal Midline Scars., *Fortschr. Röntgenstr.*, 139, 4, 412-415, 1983.
- [48] Lohr, M., Keppler, B.: *Innere Medizin –Kompendium für Studium und Klinik*, 483-484, 1999.
- [49] Lowell, J.D.: Heterotopic Ossification in Revision Arthroplasty., 359-378.
- [50] Maloney, W.J., Jasty, M., Willett, C., Mulroy, R., Harris, W.H: Prophylaxis for Heterotopic Bone Formation After Total HiP Arthroplasty Using Low- Dose Radiation in High Risk –Patients, *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 280, 230-234, 1992.
- [51] Müller, J.-P., Koch, P.: Die periartikulären Ossifikationen bei Hüfttotalendoprothesen, *Orthop.*, 18, 511-516, 1989.
- [52] Mital, M.A., Garber, J.E., Stinson, J.T.: Ectopic Bone Formation in Children and Adolescence with Head Injuries: It's Management, *J. Pediatr. Orthop.*, No. 7, 83-90, 1987.
- [53] Munster, A.M., Bruck, H.M., Johns, L.A., von Pruce, K., Kirkam, E.M., Reming, R.L.: Heterotopic Calcification Following Burns: A prospective Study, *J. Trauma*, 12, 1071, 1972.
- [54] Nollen, A.J.G., Slooff, T.J.J.H.: Para-Articular Ossifications After Total Hip After Total HiP Replacement, 44, 230-241, 1973.
- [55] Orton C.G., Ellis, F.: A Simplification in the Use of NSDF Concept in Practical Radiotherapy, *Brit. J. Radiol.*, 46, 529-537, 1973.

- [56] Owen, M.: Lineage of Osteogenetic Cell and their Relationship to the Stromal System., J. Bone Mineral, Res., 3,1 1985.
- [57] Parkinson, J.R. et al.: Radiation therapy in the prevention of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty. In: The HiP, Proceedings of the 10th open Scientific meeting of the HiP Society, Mosby , St. Louis (1982): 211- 227
- [58] Parkinson, J., McCollister Evarts, C.: Heterotopic Bone Formation After Total Hip Arthroplasty, Adv. Orthop. Surge., 18-23, 1984.
- [59] Parkinson, J.R., McCollister Evarts, C., Hubbard, L.F.: Radiation Therapie in the Prevention of Heterotopic Ossification After Total Hip Arthroplasty, Chapter 14, 211-227.
- [60] Puzas, E., Miller, M.D., Rosier, R.N.: Pathologic Bone Formation., Clin. Orthop. Rel. Res., 345, 269-281, 1989.
- [61] Radt, P.: Periartikular Ectopic Ossification in Hemiplegics, Geriatrics, Feb, 142-157, 1970.
- [62] Reddi, A.H., Wientroub, S., Muthukumar, N.: Biological Principles of Bone Induction., Orthop. Clin. North America, 18, No. 2, 207-212.
- [63] Riegler, H.F., Harris, C.M.: Heterotopic Bone Formation After Total HiP Arthroplasty, Clin. Orthop. Rel. Res. 117, 1976.
- [64] Rudicel, S.: Paraartikuläre (ektopische oder heterotope) Ossifikationen nach Hüfttotalendoprothese, Orthopädie 14, 54-57, 1985.
- [65] Sauer, R., Seegenschmied, M.H., Goldmann, A., Beck, H., Andreas, P.: Prophylaxe periartikulärer Verknöcherungen nach endoprothetischem Hüftgelenkersatz durch postoperative Bestrahlung., Strahlenther. Onkol., 168, 98-99, 1992.

- [66] Schulze, H., Seeber, E.: Periartikuläre Verkalkungen nach Hüftendoprothesenimplantation, Beitr. Orthop. Traumatol., 36 H. 7, 303-310, 1989.
- [67] Seegenschmiedt, M., Martus, P., Goldmann, A., Wölfel, R., Keilholz, L., Sauer, R.: Prä- und postoperative Radiotherapie zur Prophylaxe von heterotopen Ossifikationen am Hüftgelenk, 170, 281-291, 1994.
- [68] Silver, J.R.: Heterotopic Ossification, 222-230
- [69] Slätis, P., Kivilouto, O., Santavirta, S.: Ektopic Ossifikation After Hip Arthroplasty., Ann. Chir. Gynaecol., 67, 89, 1978.
- [70] Slawson, R.G., Poka, A., Bathon, H., Salazar, O.M., Bromback, R.J., Burges, A.R.: The Role of Postoperative in the Prevention of Heterotopic Ossification in Patients with posttraumatic Acetabular Fracture, Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 17, 669-672, 1989.
- [71] Sodemann, B., Persson, P.-E., Nilsson, O.S.: Non steroid Inflammatory Drugs Prevent the Recurrence of Heterotopic Ossification After Excision., Arch. Orthop. Trauma. Surg, 109, 53-56, 1990.
- [72] Söballe, K., Christensen, S.S.: Ectopic Bone Formation After Total HiP Arthroplasty, Clin. Orthop. Rel. Res., 228, 57-62, 1988.
- [73] Summer, D.R, Turner, T.M., Pierson, R.H., Kidnaper, H., Urban, R.M., Liebner E.J., Galante, J.O.: Effects of Radiation on Fixation of Non-Cemented Porous-Coated Implants in a Canine Modell, J. Bone Joint Surge., 72-A, No. 10, 1527-1533, 1990.
- [74] Sylvester, J.E., Greenberg, P., Selch, M.T., Thomas, B.J., Amstutz, H.: The Use of Postoperative Irradiation for the Prevention of Heterotopic Bone Formation After total Hip Replacement, Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 14, 471-476, 1988.

[75] Tanaka, T., Rossier, A.B., Hussey, R.W., Ahnberg, D.S., Trevers, S.: Quantitative Assessment of Para-Osteo- Arthropathy and its Maturation on Serial Radionuclide Bone Images, Radiology, 123, 217-221, 1977.

[76] Venier, L.H.: Heterotopic Ossification in the Paraplegic Patients, Arch. Phys. Reha., 475-479, 1971.

[77] Wandl-Hainberger, I., Hohenberg, G., Wandl, E.: Prävention Periartikulärer Verkalkungen durch postoperative Hüftbestrahlung, Röntgenpraxis, 40, 99-104, 1987.

[78] Warren, S.B.: Heterotopic Ossification after Total Hip after Total HiP Replacement., Orthop. Rev., 19, No.7, 603-611, 1990.

[79] Warren, S.B., Brooker, A.F. jr.: Excision of Heterotopic Bone followed by Irradiation after Total HiP Arthroplasty, J. Bone. Joint Surg., 74-A, No.2, 201-210, 1992.

[80] Wise, M.W. et al.: The effect of radiation therapy on the fixation strength of an experimental porous coated implant in dogs, Clin. Orthop, 276-280, 1990.

Danksagung

Hinsichtlich der freundlichen Überlassung des Themas sowie der fürsorglichen Betreuung gilt mein ganz besonders herzlicher Dank **Herrn Prof. Dr. med. Jörg Schumann**. Er hat mich auch nach dem aktiven Berufsleben stets mit großer Hilfsbereitschaft und Geduld betreut.

Es gilt ebenfalls mein Dank **Herrn Dr. med. Jürgen Tamm**, der mir insbesondere während der Einleitung meiner Dissertation, sowie bei der Eruierung der Fragestellungen zur Seite stand. Darüber hinaus möchte ich mich herzlich für die kollegiale Durchsicht meiner Arbeit bei ihm bedanken.

Für die Betreuung und Unterstützung sowie die Überlassung der Räumlichkeiten der Radiologischen Abteilung, in der ich mich während meiner Datenerfassung uneingeschränkt bewegen konnte, möchte ich **Herrn Dr. med. Georg Grosser** Dank aussprechen. Gleichfalls aus der Radiologie - Abteilung, hat mich **Frau Dr. med. C. Strothotte** bei der Auswertung der Röntgenbilder umfangreich unterstützt. Meinen ganz lieben Dank dafür. Des weiteren danke ich **Herrn Batwicki** (Physiker der Radiologischen Abteilung), der immer bereit war, mir zu strahlenphysikalischen Aspekten meiner Arbeit Hilfestellung zu leisten.

Ich danke **Herrn Dr. rer. nat. Karl Heinz Tews** aus dem Institut für Biomathematik für seine unendliche Geduld bei der Unterstützung der statistischen Auswertung der Ergebnisse meiner Dissertation. Für selbiges bedanke ich mich ebenfalls bei **Herrn Dr. rer. nat. Hans Ackermann** aus benanntem Institut.

Abschließend möchte ich es nicht versäumen **Frau Walburga Weber** vom Promotionsbüro dankend zu erwähnen. Sie hatte stets für etwaige Probleme Verständnis und besaß für alle anstehenden Fragen ein offenes Ohr.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt am Main zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

**VERGLEICH DREIER FELDGRÖßEN
BEI UNFRAKTIONIRTER POSTOPERATIVER RADIATIO MIT 7 GY
AN UNTERSCHIEDLICHEN BESTRAHLUNGSTAGEN
ZUR OSSIFIKATIONSPROPHYLAXE NACH
HÜFTGELENKTOTALENDOPROTHESE**

in der Chirurgischen Klinik des Akademischen Lehrkrankenhauses St. Marienkrankenhaus der Johann Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt am Main unter der Leitung von Chefarzt Prof. Dr. med. Jörg Schumann mit Unterstützung durch die Abteilung Diagnostische und interventionelle Radiologie, Nuklearmedizin und Strahlentherapie (Chefarzt Dr. med. Georg Grosser) sowie der Unfallchirurgischen Klinik (ehemaliger Chefarzt Dr. med. Jürgen Tamm) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 18.05.2006

Markus Burgardt

Lebenslauf

Markus Burgardt

Mauerweg 8

60316 Frankfurt

Persönliche Angaben:

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Geboren am 20.05.1968

Geburtsort: Bielefeld

Konfession: römisch-katholisch

Ausbildung:

1975 – 1979 Grundschule Gronau (Westfalen)

1979 – 1989 Werner von Siemens Gymnasium, Gronau
Abitur Mai 1989

1989 – 1990 Auslandsstudium in Ungarn an der Medizinischen Fakultät der Semmelweis-Universität, Budapest

WS 1990 / 91 Studium an der Philosophischen Fakultät der Universität Münster (Westfalen)

1990 – 1991 Pflegedienstpraktikum im St. Antonius-Hospital in Gronau auf der Inneren Station

SS 1991 Universität Köln, Aufnahme Medizinstudium in Deutschland

1991 – 1997 Universität Frankfurt am Main, Fortsetzung des Medizinstudiums

1997 – 1998 Praktisches Jahr im St. Marienkrankenhaus, Frankfurt am Main

09/1994 Ärztliche Vorprüfung

Lebenslauf

- 12 / 1998 Ärztliche Prüfung
- 1999 – 2000 Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Inneren Klinik bei Prof. Dr. F. O. Hartmann im St. Marienkrankenhaus Frankfurt am Main vom
- 2000 – 2001 Ab August 2000 Dozententätigkeit im Bereich Innere in der Krankenpflegeschule der Katharina- Kasper-Kliniken, Frankfurt a. M.
- Seit November 2000 regelmäßig Dienstvertretung als Bereitschaftsarzt in der EMMA-Klinik in Seligenstadt (Hessen)
- 02/2001-01/2002 Weiterbildungsassistent in der Gemeinschaftspraxis für Nuklearmedizin Dr. med. R. Döbert, Dr. med. W. Spiegel in Darmstadt
- 04/2002-06/2002 Weiterbildungsseminare im Gebiet Allgemeinmedizin im Rahmen der Facharztausbildung in Münster (Westfalen)
- 6/2003-05/2004 Weiterbildungsassistent in der Allgemeinarztpraxis Dr. ege/ uni. Murat Burhanoglu in Frankfurt am Main
- 06/2004-12/2005 Intermittierende Praxisvertretung
- 12/2005 Anerkennung zur Führung der Gebietsbezeichnung „Facharzt für Allgemeinmedizin“
- 05/2006 Erneute Anstellung als Weiterbildungsassistent in der Gemeinschaftspraxis für Nuklearmedizin Dr. med. R. Döbert, Dr. med. W. Spiegel in Darmstadt zum Facharzt für Nuklearmedizin

Frankfurt am Main, 18.05.2006

Markus Burgardt