

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Michael Flentje

**Präoperative Bestrahlung zur Prävention heterotoper
Ossifikation nach Hüftgelenksendoprothese**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius- Maximilians- Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Julia Seufert
aus Karlstadt

Würzburg, Juni 2004

Referent: Prof. Dr. med. M. Flentje

Korreferent: Prof.Dr. med. F. Jakob

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbermagl

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2005

Die Promovendin ist Ärztin

Gewidmet meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Literaturüberblick	4
2.1	Definition	4
2.2	Einteilung	5
2.2.1	Nichttraumatische Formen	5
2.2.2	Neurologische Formen	7
2.2.3	Traumatische Formen	9
2.3	Pathologische Anatomie und Histologie	11
2.4	Pathogenese	11
2.5	Risikofaktoren	14
2.5.1	Patientenbezogene Faktoren	14
2.5.2	Diagnosen mit erhöhtem Risiko	15
2.5.3	Operationsbedingte Faktoren	15
2.5.4	Postoperative Risikofaktoren	18
2.6	Klinik	18
2.7	Diagnose	19
2.8	Therapie	22
2.8.1	Transplantation von Fett	22
2.8.2	Dinatrium-Etidronate (EHDP)	23
2.8.3	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	24
2.8.4	Strahlentherapie	35

3.	Material und Methode	47
3.1	Präoperative Faktoren	49
3.2	Operative Faktoren	53
3.3	Postoperative Faktoren	55
3.4	Strahlentherapie	56
3.5	Statistik	57
4.	Ergebnisse	58
4.1	Präoperative Faktoren	59
4.2	Operative Faktoren	62
4.3	Postoperative Faktoren	63
4.4	Multivariate Analyse	67
5.	Diskussion	70
6.	Zusammenfassung	83
7.	Literaturverzeichnis	84
8.	Anhang	108

1. Einleitung

Heterotope Ossifikationen, auch als ektope oder periartikuläre Verknöcherungen bezeichnet, stellen die Bildung von reifen Lamellenknochen außerhalb des normalen Knochengewebes da. Es entstehen im Bereich der Muskulatur und des umliegenden Bindegewebes Verknöcherungen, die sich histologisch nicht von normalem Knochen unterscheiden (28, 75, 102).

Laut der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung sind alleine im Jahr 2002 in Deutschland etwa 108 000 Implantationen eines künstlichen Hüftgelenks durchgeführt worden (15). Diese Angaben werden auch von anderen Autoren bestätigt (2, 11, 47). Neben Infektionen, Lockerungen des Implantats und einer möglichen Thromboemboliegefahr stellen die ektope Ossifikationen eine entscheidende postoperative Komplikation dar (5, 11, 48).

Die Patienten leiden dabei vor allem unter persistierenden Schmerzen und einer Verschlechterung der Gelenkfunktion, die zu einer vollständigen Einsteifung des neuen Gelenks führen kann (28, 37, 99).

Bei der Implantation einer Hüftgelenkstotalendoprothese kommt es ohne Prophylaxe je nach Risikoprofil der Patienten in 8 - 90% zur unerwünschten Verknöcherung (27, 87, 110, 117).

Der Anteil der höhergradigen Ossifikationen, die durch Schmerzen und Bewegungseinschränkung des Hüftgelenks bis zur Ankylose den Erfolg der Operation in Frage stellen, liegt zwischen einem und dreißig Prozent (8, 23, 43). Bei der großen Anzahl der in Deutschland durchgeführten Hüfttotalendoprothesen ist daher eine große Zahl von Patienten betroffen.

Zudem lassen sich einmal entstandene Ossifikationen nur durch eine erneute Operation beseitigen (30, 39, 55). Werden die heterotopen Ossifikationen und deren Therapie als eine ernste Komplikation der Implantation eines künstlichen Hüftgelenks angesehen, so wird insgesamt also auch eine Verteuerung der Hüfttotalendoprothesen verursacht. Dies stellt einen nicht unerheblichen wirtschaftlichen Faktor dar.

Somit kommt der Prophylaxe der heterotopen Ossifikation eine entscheidende Rolle zu. Man versucht durch verschiedene Methoden eine Entstehung der heterotopen Ossifikation zu verhindern.

Eine Therapieoption stellt dabei die Verwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) dar. Es wurden verschiedene Präparate untersucht, doch die meiste Erfahrung hat man mit Ibuprofen und Indomethacin gemacht (4, 11, 22, 25).

Zwar konnte der Behandlungszeitraum kontinuierlich reduziert werden, trotzdem bleiben Nachteile wie eine über einen längeren Zeitraum erforderliche gute Compliance des Patienten und die doch hohe Nebenwirkungsrate an gastrointestinalen Komplikationen bestehen (37, 75, 117).

Coventry war 1981 der erste, der eine Bestrahlung als eine Form der Prophylaxe der heterotopen Ossifikation beschrieb (19). Seitdem konnte sowohl eine kontinuierliche Reduktion der Strahlendosis als auch der benötigten Fraktionen erreicht werden, so dass eine einmalige postoperative Bestrahlung inzwischen in vielen Kliniken Anwendung findet (11, 14, 21, 77).

Da der Transport eines frisch operierten Patienten aber aufwändig, teuer und für den Patienten mit zum Teil großen Schmerzen verbunden ist, hat sich nun das Augenmerk auf die Möglichkeit einer präoperativen Radiatio gerichtet (10, 50, 94).

Während die meisten Arbeiten von einem sehr kurzen Abstand (zwischen zwei und vier Stunden) zwischen Bestrahlung und Operation ausgingen, untersuchten wir in der vorliegenden Studie einen Zeitraum von etwa sechzehn Stunden. Da die an der Studie beteiligte orthopädische Klinik und die strahlentherapeutische Einrichtung in einiger

Entfernung voneinander liegen, war für uns dieses größere Zeitfenster von wesentlichem Interesse.

Zudem wollten wir die logistischen Problemen einer kurzfristigen Bestrahlung vermeiden, die sich ergeben, wenn die Implantation des Hüftgelenks die erste Operation des Tages ist. Geht man von einem Operationsbeginn um acht Uhr aus, so müsste die Bestrahlung bei den bisherigen Regimen sonst zu einer Zeit erfolgen, in der sowohl die normale Logistik als auch die personelle Besetzung der strahlentherapeutischen Einrichtung noch nicht vorhanden ist.

Darüber hinaus schwanken wie bereits erwähnt die Angaben in der Literatur über Inzidenz und Häufigkeit der heterotopen Ossifikationen stark. Dieser weite Streubereich hat verschiedene Ursachen. So spielen die Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive, lange Rekrutierungszeiten und eine ungenügende Selektion der Risikofaktoren eine erhebliche Rolle (52, 110). Auch die Verwendung verschiedener Klassifikationssysteme und unterschiedlich langer Nachuntersuchungszeiträume (28, 112, 117) erschwert einen Vergleich bisher durchgeführter Arbeiten. Vor allem aber werden sehr häufig nur kleine Fallzahlen untersucht, die eine valide statistische Aussage erschweren. Auch eine genaue Dokumentation einer eventuellen Begleitmedikation mit NSAR und deren Auswirkung auf das Ergebnis der Studie ist häufig nicht vorhanden.

So war das Ziel dieser Untersuchung, ein ausreichend großes Patientenkollektiv im Hinblick auf die Wirksamkeit einer präoperativen Bestrahlung zur Prophylaxe heterotoper Ossifikationen bei endoprothetischem Hüftgelenksersatz zu untersuchen und die relevanten Parameter zu erfassen und zu analysieren.

2. Literaturüberblick

2.1 Definition der heterotopen Ossifikation

Die Ausbildung von Knochensubstanz außerhalb des Skelettsystems wird als heterotope Ossifikationen bezeichnet. Synonym werden auch die Begriffe ektope oder periartikuläre Verknöcherungen verwendet. Im Bereich der Muskulatur und des umliegenden Bindegewebes entstehen Verknöcherungen, die histologisch wie normales Knochengewebe aufgebaut sind (28, 75, 102).

Während man früher der Ansicht war, dass ein Unterschied zwischen der heterotopen Ossifikation und der Myositis ossificans bestand (108), geht man heute davon aus, dass es sich um ein und dieselbe Erkrankung handelt. Man hat bei der letztgenannten Erkrankung gezeigt, dass der Muskel nicht immer betroffen und zum anderen der Prozess nicht entzündlicher Natur ist.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert demnach die Myositis ossificans wie folgt:

„Bei der Myositis ossificans handelt es sich um eine nicht neoplastische Veränderung, die gelegentlich mit einem Trauma assoziiert ist. Die Läsion kann auf den Außenflächen von Knochen- oder in Weichgeweben, aber immer mit einer Distanz zum Periost auftreten. Das abnorme Gewebe ist charakterisiert durch eine Proliferation von Bindegewebe und durch die Bildung von größeren Mengen neuen Knochens. Knorpel kann ebenfalls vorkommen.“ (31)

Hiervon abzugrenzen ist die Verkalkung.

Bei der **Verkalkung** handelt es sich im Gegensatz zur heterotopen Ossifikation nicht um lebenden Knochen, und es liegt auch keine Osteoblastentätigkeit vor (102). Vielmehr bewirkt ein lokaler Anstieg des pH-Wertes eine Ausfällung von Calciumcarbonat und Calciumphosphat (28).

2.2 Einteilung

Nach Freyschmidt (31) gibt es sowohl angeborene als auch erworbene Formen der heterotopen Ossifikationen.

Die **Myositis ossificans progressiva**, auch als sogenanntes Münchmeyer-Syndrom bezeichnet, ist eine seltene autosomal-dominante Erkrankung, die bereits in den ersten Lebensmonaten symptomatisch wird. Es kommt zu einer fortschreitenden Verknöcherung der Muskulatur. Meist sind der Nacken, der Rücken, die Schulter sowie Oberarme und Oberschenkel betroffen. Aber auch die Muskulatur des Abdomens und der Bandapparat der Wirbelsäule sind involviert (31).

Die Manifestation erfolgt während des Körperwachstums, es kommt zu einer zunehmenden Versteifung und zu Kräfteschwund (45). Zusätzlich kann man auch eine angeborene Anomalie der Gliedmaßen (Mikro- bzw. Klinodaktylie), sowie Störungen der Zahnentwicklung, Taubheit und Hypogonadismus beobachten (31). Unter Umständen sind die Kinder durch eine schwerst invalidisierende Form beeinträchtigt (102), die Erkrankten erreichen selten das 30. oder 40. Lebensjahr.

Bei den **erworbenen Formen** kann man nach der Ätiologie eine weitere Unterteilung durchführen:

- Nichttraumatisch
- Neurologisch
- Traumatisch

2.2.1. Nichttraumatische Formen

Nichttraumatische Formen - auch als Myositis ossificans circumscripta idiopathica bezeichnet - sind selten, können aber Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zu malignen Tumoren bereiten.

Die wesentlichen Differentialdiagnosen stellen die juxtakortikalen Sarkome und die Osteosarkome der Weichteile dar. Bei tiefem Sitz der heterotopen Ossifikation mit sogar eventueller Beteiligung des Periosts, fehlendem Trauma in der Anamnese oder begrenztem Biopsiematerial kann die Unterscheidung zu einer malignen Struktur sehr schwer sein.

Am sichersten gelingt eine Differenzierung anhand des histologischen Aufbaus. Das paraossale Osteosarkom zeigt einen zonalen Aufbau mit unreifen Strukturen in den peripheren Abschnitten, während man umgekehrt bei der heterotopen Ossifikation eine Ausreifung vom Zentrum nach außen beobachtet. Beim periostalen Osteosarkom findet sich sehr viel chondroides Gewebe, aber keine Zonierung, ebenso wenig beim sehr seltenen Osteosarkom der Weichteile.

In Bezug auf die Osteoidbildung ist festzuhalten, dass bei der heterotopen Ossifikation eine Bälkchenstruktur der Knochengrundsubstanz vorliegt, während beim Osteosarkom in aller Regel eine unregelmäßige oder flächige Osteoidbildung erfolgt (31). Schwierigkeiten bezüglich dieses Unterscheidungsmerkmals ergeben sich allerdings beim hoch differenzierten Typ des paraossalen Osteosarkoms bzw. im Anfangsstadium der heterotopen Ossifikation, wenn noch unorganisierte, wolkige Knochenstrukturen vorliegen (102).

Zur Differentialdiagnose bezüglich des Osteosarkoms kommen ebenfalls folgende Parameter in Betracht:

- Klinik: Bei der heterotopen Ossifikation kommt es zu einer raschen, schmerzhaften Weichteilschwellung, die mit Ausreifung der Knochenbildung nach circa einem halben Jahr aber zeitlich begrenzt ist.
- Alter: Die Patienten mit einem malignen Knochentumor sind meist älter als 30 Jahre, hingegen sind Patienten mit nichttraumatischen Formen einer heterotopen Ossifikation meist jünger (zwischen 20 - 30 Jahre).

- Radiologische Kriterien: Bei heterotoper Ossifikation findet man in der Regel im Reifestadium eine geordnete, normale Trabekelstruktur. Schwierigkeiten hierbei können sich im Anfangsstadium der heterotopen Ossifikation ergeben, wenn wie bei einem Tumor noch unorganisierte, wolkige Knochenstrukturen vorliegen (102).
- Größe: Bei Sarkomen findet man meist einen größeren Durchmesser (über 5cm) (98).

Insgesamt sind die oben genannten Kriterien jedoch nicht eindeutig und eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Formen der Knochenneubildung bleibt bei histologisch nicht aussagekräftigen Präparaten schwierig.

Betrachtet man das Patientengut der nichttraumatischen Form der heterotopen Ossifikation, so stellt man fest, dass die Patienten meist jünger als 30 Jahre sind und Männer doppelt so häufig erkranken wie Frauen. In den meisten Fällen kommt es zu einer Ausbildung im Bereich des Beckens (98).

2.2.2. Neurologische Formen

Neurologische Formen der heterotopen Ossifikation treten bei Para- und Tetraplegien unterschiedlichster Genese, nach Schädel-Hirn-Traumata sowie Rückenmarksverletzungen auf (44, 56, 85, 102). Darüber hinaus werden sie bei lang andauernden Koma- und Beatmungszuständen unterschiedlicher Genese beobachtet (104). Ebenso sind Fälle während der Rehabilitationsphase von spastischen oder paraplegischen Patienten beschrieben worden (2, 32, 73, 110). Auch eine Reihe von entzündlichen oder degenerativen Erkrankungen im Bereich des Gehirns, des Rückenmarks oder der peripheren Nerven können der Auslöser für eine Myositis ossificans neuropathica sein. Bei Paraplegie mit irreversiblen Lähmungserscheinungen soll es in 30 - 50% der Fälle zu Verknöcherungen kommen (31).

Die Erkrankung tritt zumeist oligo- oder polytop in einem Zeitraum von 3 bis 33 Monaten nach der Schädigung auf. Es kommt meist in Gelenknähe zu Verknöcherungen in der Muskulatur; auch die Sehnen, Bänder, Aponeurosen sowie die Gelenkkapseln sind betroffen. Die heterotopen Ossifikationen entstehen dabei immer distal der Nervenschädigung.

Der klinische Befund imponiert anfangs als eine schmerzhaft Weichteilschwellung, ebenso werden allgemeine Symptome wie Fieber oder Leukozytose beobachtet. Nach Monaten kann man die Ausbildung einer Ankylose des betroffenen Gelenks feststellen (31).

Betroffene Gelenke können sein:

- Schulter: Durch eine Spastik der Innenrotatoren bilden sich häufig Ossifikationen inferio- medial des Schultergelenks.
- Ellenbogen: Je nach Hypertonus in der Extensoren- oder Flexorengruppe kommt es zur Ausbildung von Ossifikationen im dorsalen oder ventralen Anteilen des Ellenbogengelenks.
- Hüfte: Je nach Spasmen der pelvitrochantären Muskulatur beobachtet man bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ein bevorzugtes Auftreten inferior-medial oder dorsal des Hüftgelenks. Ist im Rahmen der Versorgung des Unfallopfers auch eine Femurmarknagelung notwendig, so wird auch hier ein vermehrtes Auftreten von heterotopen Ossifikationen beobachtet. Bei einer Rückenmarksverletzung bilden sich hingegen eher ventro-laterale Ossifikationen (28).

Pathogenetisch werden überwiegend trophoneurotische Gewebeschäden durch die neurologischen Erkrankungen diskutiert. Es kommt infolge der gestörten lokalen Stoffwechselsituation zu einer Differenzierung der pluripotenten Mesenchymzellen des Gefäß- und Bindegewebesystems zu Präosteoblasten und Osteoblasten, die schließlich für die Ausbildung der heterotopen Ossifikation verantwortlich sind.

Aber auch Mikrotraumen durch passive Bewegung sind in der Diskussion, so dass eine Unterscheidung zu traumatischen Formen häufig schwierig ist (31).

2.2.3. Traumatische Formen

Traumatische Formen der heterotopen Ossifikation sind am häufigsten. Als Ursache kommen hierfür folgende Faktoren in Frage:

- Frakturen, Dislokationen oder auch wiederholte Luxationen von Gelenken
- Weichteiltrauma, Muskelnekrosen
- Operationen zur Versorgung einer Acetabulumfraktur oder bei Hüftgelenktotalendoprothesen
- Verbrennungen

Besonders häufig betroffen ist das **Hüftgelenk**. Im Rahmen einer Acetabulumfraktur kommt es in 50 - 70% der Fälle zur Ausbildung von heterotopen Ossifikationen (17, 40, 81, 84), bei einer Implantation von Hüftgelenktotalendoprothesen zeigen sich ohne Prophylaxe je nach Studie in 8 - 90% (27, 87, 111, 117) der Fälle unerwünschte Verknöcherungen. Meist sind die Ossifikationen vor allem im Bereich des Schenkelhalses lokalisiert. Sie befinden sich überwiegend lateral des Trochanter major und breiten sich von der Trochanter Spitze nach kranial zum Acetabulum hin aus (21, 36, 56, 106). Auch nach Schenkelhalsfrakturen und operativ versorgten Femurfrakturen konnte die Ausbildung von Verknöcherungen festgestellt werden (28).

Aber auch andere Gelenke können in Mitleidenschaft gezogen werden.

Im Bereich der **Schulter** sind im Rahmen der Operation von Frakturen im Bereich des acromioclavikulären Gelenks und der lateralen Clavicula heterotope Ossifikationen möglich. Sie entstehen meist im Bereich der coraco- und acromioclavikulären Bänder. Aber auch die Versorgung von Humerusschaftfrakturen, Rotatorenmanschettenrupturen oder die Implantation von Schultergelenktotalendoprothesen können die Ausbildung von Verknöcherungen zur Folge haben (28, 32, 83, 98).

Das **Ellenbogengelenk** kann im Rahmen von Luxationen oder Radiusköpfchenfrakturen betroffen sein. Eine Ossifikation nach Luxation tritt in bis zu 30% der Fälle auf (67). Hingegen kommt es nach der Implantation von Endoprothesen nur selten zu Ossifikationen. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass häufig Patienten mit einer chronischen Polyarthritis operiert werden, welche fast immer NSAR als Dauermedikation haben, die eine prophylaktische Wirkung zur Vermeidung von Ossifikationen zeigen (28).

In seltenen Fällen ist auch das **Knie** betroffen. Patellektomien oder Innenbandverletzungen sind eine mögliche Ursache. Es können sich heterotope Ossifikationen im Bereich des Musculus quadriceps femoris, des Ligamentum collaterale tibiale und der Achillessehne ausbilden (32, 83, 98). Bei einer Kniegelenksendoprothese muss in etwa 10% der Fälle mit der Ausbildung einer Ossifikation gerechnet werden (28).

Seltenere Formen stellen heterotope Ossifikationen nach Muskelkontusionen (sogenannter Reiterknochen) oder nach intramuskulärer beziehungsweise paravenöser Injektion dar (sogenannter drug abuser's elbow) (31, 98).

Auch bei Patienten, die an einer Hämophilie leiden, kann es durch die Muskeleinblutung bedingt zu einer Myositis ossificans kommen. Man schätzt, dass etwa jeder zehnte Bluter betroffen ist (31).

Bei Verbrennungen kann man ebenfalls die Entstehung von heterotopen Ossifikationen beobachten, wenn dies auch mit ein bis fünf Prozent eine eher seltene Komplikation ist (52, 67, 73, 112). Es scheint einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Immobilisation und der Ausbildung von Ossifikationen zu geben, so dass eine frühzeitige Mobilisierung angestrebt werden sollte (13, 98).

2.3 Pathologische Anatomie und Histologie

Makroskopisch handelt es sich bei heterotopen Ossifikationen um meist gut abgrenzbare Knoten mit einem Durchmesser von circa 20 bis 50mm. Das Gebilde ist meist von grauer Farbe, Einblutungen können vorkommen. Aufgrund des Verknöcherungsvorgangs ist die Peripherie meist derber als das Zentrum. Bei der Histologie des Präparates kann man einen typischen Aufbau in drei Zonen erkennen. Er ist Ausdruck der Zellausreifung, die vom Zentrum zur Peripherie hin erfolgt.

In den zentralen Anteilen findet man ein unreifes lockeres fibroblastisches Gewebe mit reichlich ausgebildeten dünnwandigen Gefäßen. Auch entzündliche Rundzellen und mehrkernige Riesenzellen können vorkommen.

Im mittleren Abschnitt zeigt sich eine metaplastische Osteoidbildung. Charakteristischerweise ist das Osteoid in eindeutigen Trabekeln angeordnet und liegt nicht - wie beim Osteosarkom - unregelmäßig oder flächig vor. Das Stroma kann auch kleine Knorpelinseln enthalten. Der Kollagengehalt nimmt zu.

In der Peripherie fällt eine zunehmende Ausreifung auf, die durch aktive Osteoblastensäume an den Trabekeln und Mineralisation des Osteoids gekennzeichnet ist. Es kommt zur Umwandlung in Lamellenknochen. Typischerweise sind in allen drei Schichten eingeschlossene Muskelfasern zu erkennen (31).

2.4 Pathogenese

Die Pathogenese der heterotopen Ossifikation ist noch nicht vollständig geklärt. Nach dem heutigen Stand der Forschung ist man der Ansicht, dass ubiquitär vorhandene mesenchymale pluripotente Stammzellen sich - durch den Reiz des Traumas ausgelöst - zu Osteoblasten differenzieren und die Knochengrundsubstanz, das Osteoid, bilden. Anschließend tritt eine Mineralisierung des Osteoids ein, und die Osteoblasten entwickeln sich zu Osteozyten.

Friedenstein (1962) und Owen (1980) konnten belegen, dass zwei verschiedene Arten von Vorläuferzellen existieren, die sich zu Osteoblasten differenzieren können:

Die **Determined Osteogenic Progenitor Cells (DOPC)** entstammen dem Knochenmarkstroma, welches durch Bindegewebszellen gebildet wird. Diese Zellen sind ortständig und können sich zu Osteoblasten differenzieren. Sie sind im Knochenmark und an der Oberfläche von Knochen vorhanden. Durch die Versprengung von Knochenmark während der Implantation einer Hüftgelenksprothese kommt es zur Aktivierung dieser Zellen und zur Bildung von Osteoblasten. Vermutlich sind diese Zellen auch für die Knochenneubildung bei autologer Spongiosaplastik verantwortlich.

Die **Inducible Osteogenic Progenitor Cells (IOPC)** sind induzierbare, zirkulierende Vorläuferzellen. Neben dem Operationstrauma brauchen sie aber auch noch den Stimulus des Bone Morphogenetic Proteins (BMP) (28).

Bereits 1912 und 1925 vermuteten Baschkirzew und Wereschinski das Vorhandensein von pluripotenten mesenchymalen Zellen (7, 133). Man glaubte jedoch zunächst, dass das Knochenmark für die Differenzierung dieser Zellen verantwortlich war.

Urist war 1965 in der Lage, in verschiedenen Tierarten durch die Implantation von demineralisiertem Knochen heterotope Ossifikationen zu induzieren. Er bezeichnete den Proteinkomplex, der die Differenzierung der pluripotenten Mesenchymzellen zu Osteoblasten auslöst, als Bone Morphogenetic Protein (BMP) (129). Die heutige Forschung ist der Ansicht, dass die Freisetzung des BMP durch die postoperative Entzündungsreaktion ausgelöst wird (96).

Bislang hat man mehr als 20 Vertreter der TGF- β / BMP-Familie identifiziert. Für verschiedene BMPs wie das BMP-2, -4, und -7 zeigte sich, dass sie die Bildung von heterotopen Ossifikationen im Tier- und Zellmodell induzieren können.

Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft geht man von folgenden Mechanismen aus: Das BMP-2 vermittelt sein Signal über eine Familie von transmembranären Rezeptoren. Die Rezeptoren lassen sich dabei in zwei Subklassen unterteilen. Der Typ

II-Rezeptor bewirkt nach Ligandenbindung eine Phosphorylierung und damit Aktivierung des Typ I-Rezeptors. Dies wiederum führt über eine weitere Phosphorylierung von spezifischen zytoplasmatischen Signalmolekülen, den sogenannten Smads, zu einer Regulation der Genexpression im Zellkern. Es kommt zu einer osteoblastären Differenzierung der induzierbaren mesenchymalen Vorläuferzelle (IOPC).

Neben der Smad-Signalkette besteht aber auch noch eine zweite Signalkaskade. Durch die Bindung von BMP-2 an seine Rezeptoren wird mit Hilfe der Proteinkinase p38 eine Induktion der Alkalischen Phosphatase ausgelöst. Obwohl das Enzym im Körper sehr weit verbreitet ist, wird es dennoch als Indikatorsubstanz für den Beginn der osteoblastären Differenzierung angesehen, da die Aktivität der alkalischen Phosphatase während der Frühphase der Entwicklung in den Osteoblasten stark ansteigt (140).

Experimentell konnte man auf diese Art und Weise nach Exposition gegenüber BMP-2 und BMP-7 die osteoblastäre Differenzierung von Mausmyoblasten induzieren. Diese Zellen exprimieren normalerweise keine osteoblastären Gene (16, 65, 92, 137).

Der Differenzierungsvorgang der Vorläuferzellen im menschlichen Muskelgewebe beginnt unmittelbar nach dem eingetretenen Reiz und erreicht innerhalb von 32 bis 48 Stunden seinen Höhepunkt. Nach 3 bis 6 Wochen sind die heterotopen Ossifikationen im Röntgenbild sichtbar. Der Zeitpunkt, an dem die Reifung des Knochens abgeschlossen ist, wird unterschiedlich bewertet. So ist Ritter der Ansicht, dass der Verknöcherungsprozess nach 3 bis 6 Monaten meist abgeschlossen ist (100), Kölbl vertritt eine Zeitraum von 6 bis 12 Monaten (67), und Rudicel meint, dass die Reifung einen noch längeren Zeitraum, nämlich 1 bis 1,5 Jahre umfasse (102).

Im Röntgenbild zeigt sich anfangs noch eine wolkige Struktur, welche die Differenzierung zu einer malignen Struktur erschweren kann (siehe oben). Im reifen Stadium liegt dann eine normale Trabekelstruktur vor, die aufgrund der fehlenden Belastung aber ungeordnet ist (28).

2.5 Risikofaktoren

In der Literatur wurden eine ganze Reihe von möglichen Risikofaktoren untersucht. Die Diskussion um die Relevanz verschiedenster Variablen ist noch nicht abgeschlossen und wird weiter kontrovers geführt. Betrachtet man nun die verschiedenen Faktoren, so kann man eine Einteilung in patientenbezogene und operationsbedingte Variablen durchführen.

2.5.1. Patientenbezogene Faktoren

Viele Autoren sind sich einig, dass das **Geschlecht** offensichtlich eine Rolle spielt: Männer sind fast immer häufiger betroffen als Frauen. Die meisten Autoren gehen von einer doppelt so häufigen Erkrankung bei Männern aus (2, 24, 33). Toom konnte sogar eine bis zu viereinhalbfach höhere Prävalenz in seiner Studie belegen (126). Gierse hingegen konnte einen geschlechtsspezifischen Unterschied nicht bestätigen (37).

In Bezug auf den Einfluss des **Alters** der Patienten finden sich widersprüchliche Angaben. So sind Bremen-Kühne und Braun der Ansicht, dass jüngere Patienten häufiger heterotope Ossifikationen bekommen (10, 11), während andere Autoren der Meinung sind, dass mit zunehmendem Alter die Inzidenz von heterotopen Ossifikationen steigt (33, 44, 73, 87). Andere Untersuchungen hingegen konnten keine altersabhängige Entstehung nachweisen (24, 37, 79).

Auch der Einfluss des **Körpergewichts** ist noch Gegenstand der Diskussion. Egli und auch Nollen konnten keinen Zusammenhang zwischen Gewicht beziehungsweise Übergewicht und heterotopen Ossifikationen belegen (24, 91).

2.5.2 Diagnosen mit erhöhtem Risiko

Die meisten Autoren waren sich bei den Diagnosen mit einem erhöhtem Risiko für heterotope Ossifikationen einig (21, 29, 33). Nach Seegenschmiedt et al (67, 111) lassen sich dabei die einzelnen Erkrankungen in verschiedene Risikogruppen einordnen:

- Hohes Risiko (> 90%):
 - Ipsi- oder kontralaterale HO

- Mittleres Risiko (50 - 90%):
 - Acetabulumfraktur
 - Hypertrophe Osteoarthritis (Osteophyten >1cm)
 - Ankylosierende Spondylitis (M. Bechterew)
 - Disseminierte idiopathische Skeletthyperostose (M. Forrestier)
 - Morbus Paget

- Niedriges Risiko (< 50%):
 - Hüftdysplasie
 - Osteoarthrose (Osteophyten <1cm)

Darüber hinaus wurden noch eine Hüftkopfnekrose (2) und wiederholte Operationen (17, 74, 102) am Hüftgelenk als Risikofaktoren angesehen. Duck stellte in seiner Untersuchung fest, dass alle Patienten, die an Gicht litten, heterotope Ossifikationen bekamen. Allerdings ist die Fallzahl dieser Gruppe sehr klein (23).

2.5.3 Operationsbedingte Faktoren

Eine Auswirkung des **Blutverlustes** auf die Ausbildung von heterotopen Ossifikationen konnte bislang nicht nachgewiesen werden. So konnte Nollen keinen Einfluss auf die Häufigkeit heterotoper Ossifikationen feststellen (91). Auch in der Untersuchung von Gierse konnte kein Zusammenhang mit Blutverlust bzw. Bluttransfusionen und ektopen Ossifikationen belegt werden (37).

Hierton untersuchte in seiner Studie die Rolle einer mangelhaften **Durchblutung** im Operationsgebiet. Er wies nach, dass eine Ischämie durch eine Immobilisation von zwei Wochen und anschließender forcierter Krankengymnastik resultiert. Besonders in der Region des Musculus vastus intermedius kam es im weiteren Verlauf in fast allen Fällen seiner Studie zur Ausbildung einer Verknöcherung (44).

Auch die **Operation** an sich war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. So beschreibt Heyd technisch erschwerte und langdauernde Eingriffe als Risikofaktor (43). Auch andere Autoren sind der Ansicht, dass die Intensität und Dauer der Gewebetraumatisierung eine wichtige Rolle spielt (11, 14, 126).

Ritter et al. beobachteten bei ihren Patientenkollektiven Fälle, bei denen nach ausgedehnten Operationen keine, bei eher unkomplizierten Operationen hingegen zum Teil deutliche Ossifikationen auftraten. Daraus zogen sie den Schluss, dass die Entwicklung von Verknöcherungen nicht nur alleine auf die Operationstechnik zurückzuführen ist (100).

In der Arbeit von Eggli zeigte sich in der univariaten Analyse, dass die Komplexität beziehungsweise Dauer der Operation eine erhöhte Ossifikationsrate nach sich zog. Dies konnte in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden (24). Insgesamt bleibt der Einfluss der Operation selbst umstritten, aber die meisten Autoren sind der Ansicht, dass eine sorgfältige Operationstechnik und das Vermeiden von Knochensplintern im Gewebe durch großzügige Spülung zur Verbesserung des Operationsergebnisses beitragen kann (6, 25, 29, 39).

In Bezug auf den **Zugangsweg** fanden Morrey und Bischoff die geringste Inzidenz einer ektopen Ossifikation beim posterioren Zugang, auch hatte diese Gruppe von Patienten weniger Schmerzen. Alle Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant (8, 87). Hingegen konnten andere Autoren diese Beobachtung nicht bestätigen (4, 39).

Egglı ermittelte beim anterolateralen Zugangsweg eine signifikant erhöhte Rate an heterotoper Ossifikation (24). Schmidt wies in seiner Arbeit eine Reduktion der Verknöcherungsrate bei lateralem Zugang durch Elektrokauterisation nach (106).

Andere Autoren stellten eine höhere Inzidenz klinisch relevanter Ossifikationen bei Trochanterosteotomien fest (23, 24, 26). Aber auch hier konnte in der statistischen Analyse keine Signifikanz belegt werden. Dagegen konnte Purtill keine erhöhte Rate an Verknöcherungen finden (97).

Bei der Untersuchung des Einflusses der **Prothesenart** auf die Ausbildung heterotoper Ossifikationen beschreiben Nollen und Duck eine erhöhte Rate bei zementierten gegenüber unzementierten Prothesen (23, 91), hingegen konnten andere Autoren in ihren Arbeiten keinen Unterschied zwischen diesen beiden Prothesenarten feststellen (24, 48, 97, 109).

Maloney hingegen fand eine höhere Inzidenz und auch ausgeprägtere Schweregrade bei unzementierten Totalendoprothesen. Er ist der Ansicht, dass bei zementiertem Hüftersatz Knochenspäne und Knochenmarkselemente durch die Verwendung des Knochenzementes unter Verschluss gehalten würden. Deshalb sei bei unzementierten Hüften die Wahrscheinlichkeit größer, dass Knochenspäne im Gewebe als Ursprung für heterotope Ossifikationen dienen (79).

Auch die Fabrikationsart der Prothese selbst war Gegenstand der Untersuchung. So beschreibt Ritter et al. eine erhöhte Ossifikationsrate bei Verwendung der Charnley-Prothese (100), während Lindholm ähnliches bei der Brunswik- (Metall auf Plastik-Endoprothese) im Vergleich zur McKee-Farrar-Prothese (Metall auf Metall) feststellte (73).

2.5.4 Postoperative Risikofaktoren

Ob eine postoperative **Hämatombildung** zur Entstehung einer Ossifikation beiträgt, bleibt bei den einzelnen Autoren umstritten. So konnten Eggli, Nollen, Ritter und Coventry keinen Einfluss auf die Ossifikationsrate nachweisen (19, 24, 91, 100). Hingegen beschrieben sowohl Gierse als auch Maloney die Hämatombildung als Risikofaktor (37, 79).

Bei der Frage der Bedeutung einer **Infektion** im Bereich der Weichteile oder der Hüfte selbst gibt es ebenso unterschiedliche Auffassungen. Bei einem Teil der Autoren wird dies als Risikofaktor angesehen (37, 43), andere Untersuchungen können sich dem nicht anschließen (19, 91).

2.6 Klinik

Folgende Symptome können bei der heterotopen Ossifikation auftreten (32, 67, 102):

- Lokale Schwellung
- Rötung und Erwärmung der Haut über dem betroffenen Gelenk
- Schmerzen
- Verschlechterung der Gelenkfunktion bis zur Ankylose

Besonders die ersten zwei Punkte bedürfen der kritischen Differentialdiagnose einer entzündlichen Komplikation des operierten Gelenks.

Ob heterotope Ossifikationen die Ursache für postoperative Schmerzen sind, wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich bewertet. Die meisten Autoren teilen diese Ansicht (62, 73, 109), andere kommen zu davon abweichenden Ergebnissen (19, 99). Zumindest aber bei höhergradigen Ossifikationen werden Schmerzen durchaus als mögliche klinische Manifestation gesehen (37, 75).

Eine Beeinträchtigung der Beweglichkeit des Gelenks bis hin zur kompletten Ankylose wird jedoch von fast allen Autoren beschrieben (23, 43, 111).

2.7 Diagnose der heterotopen Ossifikation

Verschiedene Autoren versuchten, anhand der Untersuchungen von **Laborparametern** eine prädiktive Aussage bezüglich des Risikos für die Entwicklung heterotoper Ossifikationen machen zu können.

So war bei Mollan die **Alkalische Phosphatase** Gegenstand der Untersuchung. Ziel war es, anhand präoperativ erhöhter Werte dieses Enzyms, welches in Osteoblasten während der frühen Phase der Ossifikation am initialen Kalzifizierungsprozess teilnimmt, diejenige Gruppe von Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für heterotopere Ossifikationen aufwies.

Bei seiner Untersuchung von 131 Patienten stellte Mollan fest, dass es zwar Patienten gab, die einen erhöhten präoperativen Wert der Alkalischen Phosphatase aufwiesen und dann auch tatsächlich an ektopen Ossifikationen erkrankten; gleichzeitig gab es aber auch eine Gruppe von Patienten, die vor der Implantation der Hüftgelenksendoprothese Laborparameter im Normbereich hatten und trotzdem eine Verknöcherung bekamen. Diese ging mit postoperativ erhöhten Wert der Alkalischen Phosphatase einher. Schließlich gab es noch ein dritte Gruppe von Patienten, die postoperativ zwar erhöhte Enzymwerte aufwiesen, aber bei denen keine Ossifikationen verzeichnet wurden.

So kam Mollan zu dem Ergebnis, dass die Höhe der Alkalische Phosphatase in der Praxis nur von begrenzter Aussagekraft sei, denn ein absoluter Wert des Laborparameters für die Entstehung der heterotopen Ossifikation konnte aufgrund der individuelle Schwankungsbreite nicht gefunden werden. Selbst in der Hochrisikogruppe mit präoperativ erhöhten Werten wurde nur bei einem Drittel der Patienten die erwartete Ossifikation festgestellt, und einige Patienten mit stark erhöhten Werten hatten keine Verknöcherungen (85).

Ähnliche Ergebnisse fand auch Kjaersgaard-Andersen. Bei der Untersuchung einer Gruppe von Patienten, die Indomethacin erhielten, konnte er im Vergleich mit einer Placebogruppe keinen erhöhten präoperativen Wert der Alkalischen Phosphatase bei den unbehandelten Patienten feststellen, die an signifikant höhergradigen Ossifikationen erkrankten. Erst nach einem Zeitraum von sechs Wochen wurden in der Placebogruppe signifikant erhöhte Werte gefunden, aber auch hier gelang keine Korrelation zwischen einem absolut erhöhten Wert und höhergradigen Ossifikationen. Zudem ist sechs Wochen nach Operation keine prophylaktische Therapie einer Ossifikation mehr möglich (55).

Sell hingegen untersuchte in seiner Studie das **C-reaktive Protein (CRP)** als Indikatorsubstanz für heterotope Ossifikationen. An einem Patientenkollektiv von 86 Patienten konnte er beweisen, dass bei Patienten, die höhergradige Ossifikationen bekamen, bereits am ersten postoperativen Tag eine signifikante Erhöhung des CRPs nachzuweisen war. Dennoch dürfte sich die Durchführung in der Praxis als schwierig erweisen, da der Unterschied zwischen den CRP-Werten derjenigen Patienten, bei denen keine Ossifikationen nachgewiesen wurden (6,33mg/dl) und denjenigen Patienten, die später an Brooker Graden 3 und 4 erkrankten (7,65 mg/dl), nur gering ausfällt (116).

Weitere Laborparameter wie Creatininkinase (CK), Lactatdehydrogenase (LDH) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS) erbrachten keinen sicheren Nachweis zur Ausbildung von heterotopen Ossifikationen (28, 67). Ebenso wenig konnte das Serumcalcium als prognostischer Faktor herangezogen werden (32, 53, 85, 117). Parameter des Blutbildes, des Nieren- und Harnstoffwechsels führten ebenfalls zu keinem Ergebnis (28, 37, 109).

Eine sehr sensitive Nachweismethode der ektopen Ossifikation ist die **Dreiphasen-Skelettszintigraphie** mit ⁹⁹Tc-Methylen-Diphosphat. Hier kann bereits zwei bis vier Wochen nach der Operation eine Mehrspeicherung in der ersten Phase (dynamischer Blutfluss) und zweiten Phase (statischer Blutpool) nachgewiesen werden, selbst wenn

die Speicherung im Knochengewebe normal ist. Die Spätphase der Szintigraphie wird später ebenfalls positiv (32, 67).

Bislang konnte aber noch kein Zusammenhang zwischen quantitativer Speicherung und einer Ausreifung der Verknöcherung nachgewiesen werden. Man konnte zwar belegen, dass die Speicherung der heterotopen Ossifikation bis zur Ausreifung ständig abnimmt und dann ein „steady state“ erreicht wird, dennoch erwies sich dies nicht als ein zuverlässiger und vorhersagbarer Faktor. Die Hoffnung, erst in diesem Stadium operierte Patienten würden einem Wiederauftreten der Ossifikation entgehen, erwies sich als falsch. Denn es gab auch Patienten, die trotz einer Speicherung im Bereich der Baseline wiederum eine Verknöcherung nach einer zweiten Operation bekamen (32).

Eine neue Methode stellt das **F-18-Fluorid-PET** da. Diese Methode ist im Vergleich zur Szintigraphie noch sensitiver und lässt eine Ossifikationsentstehung noch frühzeitiger erkennen. Die Aufnahme des radioaktiven Fluorids zeigt als semiquantitatives Maß für den Osteometabolismus die metabolische Ausdehnung der Verknöcherung. Diese metabolische Zusatzinformation kann die Größe der Bestrahlungsfelder beeinflussen, die ja im wesentlichen auf morphologische Diagnostik durch Röntgen beruht. Auch ist mit Hilfe des PET eine frühzeitige Beurteilung des Therapieerfolgs möglich (67).

Das **konventionelle Röntgenbild** zeigt – je nach Autor - eine Darstellung der heterotopen Ossifikation nach vier bis acht Wochen als eine wolkige Struktur (32, 67, 102).

So ist es in der Schnelligkeit der Diagnose der Skelettszintigraphie zwar unterlegen, hat aber andere entscheidende Vorteile. Es ist eine preisgünstige, einfache und zuverlässige Methode der Darstellung der Ossifikationen. Zudem gibt es einige Standardeinteilungen, die einen Vergleich auch unterschiedlicher Arbeiten zulassen (Brooker, Arcq, DeLee).

Auch die Ausreifung der Verknöcherungen lässt sich anhand der konventionellen Röntgenaufnahme darstellen. Nach sechs bis zwölf Monaten erlaubt das Erkennen einer geordneten Trabekelstruktur und einer scharfen Abgrenzung zum umliegenden Gewebe die Diagnose einer weitgehenden Ausreifung.

Die **Computertomographie (CT)** spielt bei der Diagnose der heterotopen Ossifikation eher eine untergeordnete Rolle. Obwohl eine genauere Lokalisation der heterotopen Ossifikation und deren Bezug zu umliegenden Strukturen durch die Rekonstruktion möglich ist, sind durch den Anteil der Metallkomponenten in den künstlichen Hüftgelenken CT-Aufnahmen meist nicht zu verwerten. Somit bleibt die Rolle dieser Technik auf die eventuelle Hilfe bei der präoperativen Planung für den Chirurgen beschränkt (32).

2.8 Therapie

2.8.1 Transplantation von Fett

Schwedische Forscher untersuchten die Implantation von patienteneigenem Fettgewebe als Interponat nach Entfernung von bereits bestehenden heterotopen Ossifikationen. Nach weitgehender Resektion der in Folge einer Hüftprothesenimplantation aufgetretenen Verknöcherungen wurde Fett von den Wundrändern als Manschette um den Femur eingebracht. Dies sollte als Platzhalter ein erneutes Auftreten von Ossifikationen vorbeugen.

Obwohl die Forscher mit ihrem Ergebnis sehr zufrieden waren, konnte sich die Methode nicht durchsetzen. Dies mag auch an der sehr kleinen Fallzahl der Studie gelegen haben, denn es wurde nur über vier Fälle berichtet. Zwar waren die Patienten nach einem Jahr schmerzfrei und erreichten eine bessere Hüftbeweglichkeit, aber in drei von vier Fällen konnte ein erneutes Auftreten von Ossifikationen nicht verhindert werden (1). Auch andere Autoren konnten die Wirksamkeit dieser Methode nicht bestätigen (57, 117, 121, 127).

2.8.2 Dinatrium-Etidronate (EHDP)

Bereits in den frühen 1960er Jahren untersuchte man Polyphosphate und ihren inhibitorischen Effekt auf die Ausfällung von Calciumphosphat. Nachdem es in experimentellen Studien gelang, eine Ossifikation des Weichgewebes zu verhindern, setzte man die Diphosphonate auch in der Klinik ein (6, 32).

So berichtet Rudicel Mitte der achtziger Jahre in seiner Studie über gute Ergebnisse in einer durchgeführten Doppelblindstudie. Hierin wurden der Verumgruppe 20mg/kg/Tag EHDP über einen Zeitraum von vier Monaten (ein Monat präoperativ bis drei Monate postoperativ) verabreicht. Es zeigte sich nach einem Jahr eine signifikante Reduktion der Ossifikationen von 40% gegenüber 67% der Placebogruppe. Auch der Anteil an schweren Ossifikationen lag mit 8% gegenüber 24% deutlich niedriger (102). Auch andere Autoren berichten von positiven Ergebnissen (5, 25, 73, 103).

Die Wirkung von EHDP beruht auf der Verhinderung der Mineralisation des Osteoids (53, 86), Zelldifferenzierung und Osteoidbildung selbst bleiben unbeeinflusst (4, 9, 28). Die Bildung von Hydroxylapatit stellt einen der letzten Schritte in der Knochenentstehung dar. Da man eine Ausreifung der heterotopen Ossifikation über einen Zeitraum von mindestens vier bis sechs Monaten im Röntgenbild beobachten kann, muss das Medikament mindestens diese Zeitspanne lang auch verabreicht werden (6, 32, 37, 47). Neben der über einen so langen Zeitraum erforderlichen Patientencompliance spielen auch die Kosten dieser aufwändigen Therapie eine Rolle (32, 38, 125).

Eine so lange Behandlung verursacht allerdings auch eine hohe Rate an Nebenwirkungen. So wurden gastrointestinale Probleme wie Diarrhoen festgestellt, auch eine Erhöhung des Serumphosphats wurde dokumentiert (102, 135). Bei Risikogruppen wie niereninsuffizienten Patienten wurde von einer Applikation ganz abgeraten. Bei einer Behandlung von Kindern traten Fälle von Rachitis und Muskeldystrophien auf (102). Auch bei Erwachsenen konnte die Ausbildung einer Osteomalazie beobachtet werden (36, 43, 49, 74).

Zudem stellte man einen ganz entscheidenden Nachteil fest: Die Diphosphonate wirkten nur, solange sie verabreicht wurden. Nach dem Absetzen des Medikaments kam es in den meisten Fällen zur Ausbildung einer Ossifikation. Somit konnte diese Art von Medikamenten die Mineralisation der ektopen Ossifikation nur verzögern, aber nicht die Entstehung selbst verhindern (30, 52, 55, 74, 120).

Auch konnten die guten Ergebnisse in der Reduktion von heterotopen Ossifikationen und eine Verbesserung der Hüftgelenksbeweglichkeit in tierexperimentellen und auch in klinischen Studien nicht reproduziert werden (6, 38, 49, 84, 132).

Zudem stellte man fest, dass EHDP auch Auswirkungen auf den Stoffwechsel der Osteoklasten hat. Es kommt zwar nicht zur Zerstörung, aber zu einer Behinderung der Funktion der knochenresorbierenden Zellen. Nach Beendigung der Behandlung setzt – wie oben angeführt - die Mineralisation des Osteoids ein. Zu diesem Zeitpunkt haben sich die Osteoklasten aber noch nicht von der Wirkung der Diphosphonate erholt, so dass der natürliche Prozess der Knochenresorption genau dann verhindert ist, wenn er benötigt wird. Somit wird die Entstehung von Ossifikationen noch gefördert (32).

2.8.3 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die Wirkung der NSAR beruht auf einer kompetitiven Hemmung der Cyclooxygenase. Daraus resultiert eine Reduktion der Arachnoidonsäure und deren Abkömmlinge wie Prostaglandine (32, 70, 71, 130).

Prostaglandine sind in der Frühphase nach dem operativen Trauma an verschiedenen Reaktionen beteiligt. So bewirken sie eine Entzündungsreaktion, eine Vasodilatation, und haben auch Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel (25, 28, 131). Die entscheidende Wirkung der nichtsteroidalen Antirheumatika ist wohl auf ihre entzündungshemmende Komponente zurückzuführen (33, 53, 95, 135, 138).

Laut Sell bieten die NSAR damit folgende Vorteile (117):

- gleichzeitiger analgetischer und antiphlogistischer Effekt postoperativ
- geringer infrastruktureller Aufwand
- gute Reduktion von klinisch bedeutsamen Ossifikationen auf 5% der operierten Patienten
- geringe Kosten (4, 11, 95)

In verschiedenen klinischen (11, 120, 125, 130) und tierexperimentellen (90, 124) Studien stellte man fest, dass eine prophylaktische Wirkung nur dann eintrat, wenn mit der Therapie unmittelbar postoperativ begonnen wurde.

Nichtsteroidale Antirheumatika wurden auch zur Prophylaxe von Verknöcherungen nach Acetabulumfrakturen mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt (81, 84, 86). Es wurden verschiedene Vertreter dieser Stoffklasse als Prävention für heterotope Ossifikationen benutzt.

Indomethacin

Dahl führte 1974 als erster eine Untersuchung mit einem Wirkstoff aus der Klasse der NSAR durch. In einer placebokontrollierten Studie mit Indomethacin fand er heraus, dass es durch die Verabreichung von 3x 50mg über einen Behandlungszeitraum von einer Woche bei 39 untersuchten Patienten zu einer signifikanten Reduktion an heterotopen Ossifikationen kam. Im Vergleich zur Placebogruppe wurden in nur 16 Prozent Verknöcherungen festgestellt (28, 57, 63, 100, 139). Darüber hinaus soll Indomethacin die Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen in Osteoblasten verhindern können (57, 95, 115, 120).

Seit dieser ersten Arbeit wurden zahlreiche weitere Studien durchgeführt, die eine Wirksamkeit von Indomethacin bestätigten. Während man weitgehend die gleiche Dosis verwendet (in den meisten Studien werden 3x 25mg oder 2x 50mg verabreicht), ist die notwendige Dauer der Therapie noch umstritten. Anfangs hielt man noch eine sechswöchige Behandlungsdauer für notwendig (53, 99, 130, 131, 135). Bald schon war man aber bestrebt, die Applikationsdauer zu verkürzen. So wurde das Behandlungsregime erst auf drei Wochen (37, 59, 120), später auf vierzehn Tage (60, 61, 127, 139) reduziert. Heute wird eine Therapiedauer von einer Woche als ausreichend angesehen (22, 64, 70, 139).

Versuche, die Behandlungsdauer weiter zu reduzieren, brachten keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Während man bei üblicher Therapiedauer von sieben bis vierzehn Tagen im Durchschnitt der hier angeführten Studien etwa 22 Prozent heterotope Ossifikationen beobachtet (siehe Tabelle), steigt die Zahl in der Untersuchung von van der Heide bei einer nur dreitägigen Behandlung mit Indomethacin auf 74 Prozent (42). Ähnlich schlechte Ergebnisse erhielt Dorn bei einer viertägigen Behandlungsdauer mit einer Ossifikationsrate von 59 Prozent (22).

Etwas bessere Ergebnisse erzielte Vastel in seiner Untersuchung mit einer Behandlungsdauer von fünf Tagen mit vierzig Prozent Ossifikationen. Dies lag aber immer noch deutlich über einer weiteren Gruppe seiner eigenen Studie, die bei einer elftägigen Behandlung in nur zwanzig Prozent eine Ossifikation bekamen (130). Somit scheint eine weitere Reduktion der Behandlungsdauer unter einer Woche zu einer signifikant höheren Ossifikationsrate zu führen.

Einen Überblick über klinische Studien mit Indomethacin bietet Tabelle 1.

Tabelle 1: Klinische Studien mit Indomethacin

Studie/ Autor	Jahr	Dosis	Dauer	Patienten- zahl	Gesamt- HO
Ritter	1985	3x 25mg	6 Wochen	528	10%
Sodemann	1988	2x 50mg	3 Wochen	166	5,5%
Sodemann	1988	2x 20mg	3 Wochen	13	25%
Sodemann	1990	2 x50mg	1 - 3 Wochen	6	66%
Metzenroth	1991	2x 50mg	12 - 36 Tage	182	14%
Kjaesgaard-Andersen	1992	3x 25mg	14 Tage	13	0%
			9 Tage	12	58%
			19 - 26 Tage	5	0%
Tözün	1992	3x 25mg	4 Wochen	24	32%
Kjaersgaard-Andersen	1993	3x 25mg	14 Tage	19	32%
Amstutz	1997	3x2 5mg	10 Tage	106	8%
Bremen-Kühne	1997	3x 25mg	10 Tage	35	32%
Gierse	1997	3x 25mg	3 Wochen	59	46%
Knelles/ Kölbl	1997	2x 50mg	7 Tage	113	16%
			14 Tage	90	12%
Wurnig	1997	2x 50mg	7 Tage	99	7%
			14 Tage	102	5%
Dorn	1998	3x 50mg	4 Tage	104	59%
			8 Tage	105	47%
van der Heide	1999	3x 50mg	3 Tage	19	74%
Kienapfel	1999	2x 50mg	6 Wochen	55	36%
Koorevaar	1999	3x 50mg	7 Tage	99	27%
Trnka	1999	2x 50mg	2 Wochen	k.A.	23%
Vastel	1999	3x 25mg	5 Tage	42	40%
			11 Tage	49	20%
			45 Tage	59	20%
Vielpeau	1999	3x 25mg	6 Wochen	28	65%
Wick	1999	3x 50mg	6 Wochen	21	5%
Wurnig	1999	2x 50mg	6 Wochen	100	75%

Ibuprofen

Besonders in den skandinavischen Ländern wurden einige Untersuchungen mit Ibuprofen durchgeführt. Alle Autoren entschieden sich dabei für eine Dosis von 3x 400mg täglich.

Während Elmstedt noch von einer Behandlungsdauer von drei Monaten ausging (25), wurde in den meisten Arbeiten eine dreiwöchige Behandlung angestrebt (95, 119, 120, 121). Neuere Untersuchungen zeigen auch bei einer Gabe über einer Woche zufriedenstellende Ergebnisse, während bei einer Behandlungsdauer von nur fünf Tagen signifikant höhere Raten an heterotopen Ossifikationen entstehen (70).

Eine Auflistung klinischer Studien mit Ibuprofen bietet Tabelle 2.

Tabelle 2: Klinische Studien mit Ibuprofen

Studie/ Autor	Jahr	Dosis	Dauer	Patienten- zahl	Gesamt- HO
Elmstedt	1985	3x 400mg	3 Monate	21	33%
Sodemann	1988	3x 400mg	21 Tage	30	6%
Sodemann	1988	3x 400mg	21 Tage	18	17%
Sodemann	1990	3x 400mg	21 Tage	3	33%
Persson	1998	3x 400mg	21 Tage	46	17%
Koorevaar	1999	3x 400mg	8 Tage	48	22%
			5 Tage	95	72%

Diclofenac

Die Tagesdosis von Diclofenac wurde in allen Arbeiten mit 150 mg angegeben, welche entweder als 2x 75mg oder 3x 50mg verabreicht wurden. Der Behandlungszeitraum lag zwischen zwei und drei Wochen. Hierunter wurde eine durchschnittliche Ossifikationsrate von 11 - 23% erzielt (48, 64, 115). Nur in der Arbeit von Tözün lag die Rate mit 44% deutlich höher, was seine Ursache aber auch in den uneinheitlichen

Behandlungsregimen und kleinen Patientenzahlen haben kann. Zudem wurde keine Angabe über die verabreichte Dosis gemacht (125).

Eine Auflistung klinischer Studien mit Diclofenac bietet Tabelle 3.

Tabelle 3: Klinische Studien mit Diclofenac

Studie/ Autor	Jahr	Dosis	Dauer	Patienten- zahl	Gesamt- HO
Tözün	1992	k.A.	5 - 10 Tage	25	44%
Jockheck	1998	3x 50mg	3 Wochen	664	20%
Kölbl	1998	2x 75mg	2 Wochen	54	11%
Sell	1998	3x 50mg	3 Wochen	77	23%

Naproxen

Dieses Medikament wurde in einer Dosis von 2 oder 3x 250mg pro Tag verabreicht, die Behandlungsdauer wurde kontinuierlich von sechs Wochen auf acht Tage reduziert. Gebuhr konnte zeigen, dass bei einer Behandlung mit Naproxen über acht Tage gleich niedrige Ossifikationsraten erzielt werden können wie bei den längeren Behandlungsregimen. Allerdings verabreichte er auch eine höhere Dosis von 1000mg/Tag (34).

Eine Auflistung klinischer Studien mit Naproxen bietet Tabelle 4.

Tabelle 4: Klinische Studien mit Naproxen

Studie/ Autor	Jahr	Dosis	Dauer	Patienten- zahl	Gesamt- HO
Gebuhr	1991	3x 250mg	4 Wochen	28	14%
Gebuhr	1995	2x 500mg	1 Woche	27	15%
Vielpeau	1999	3x 250mg	6 Wochen	28	30%

Weitere NSAR

Gierse setzte Acemethacin in seiner Studie in einer Dosis von 3x 50mg pro Tag über einen Zeitraum von drei Wochen ein. Er verzeichnete eine Ossifikationsrate von 45%, die bei seiner zweiten Patientengruppe, die Indomethacin bekam, ebenso hoch lag. Daraus schlussfolgerte er, dass die Verabreichung von Acemethacin gegenüber Indomethacin keinen Vorteil brachte (37).

Bei der Therapie mit Tenoxicam verabreichte Gebuhr zwei verschiedene Dosen, 20mg und 40mg, über jeweils fünf Tage. Leider gibt er die Ergebnisse nicht getrennt für jede Dosis an. Die Gesamtossifikationsrate liegt mit 53% aber sehr hoch (35).

Eine Auflistung klinischer Studien mit Acemethacin und Tenoxicam bietet Tabelle 5.

Tabelle 5: Klinische Studien mit Acemethacin und Tenoxicam

Studie/ Autor	Jahr	Dosis	Dauer	Patienten- zahl	Gesamt- HO
Gierse (Acemethacin)	1997	3x 50mg	3 Wochen	60	45%
Gebuhr (Tenoxicam)	1996	1x 20mg/40mg	5 Tage	61	53%

Acetylsalicylsäure

Während Duck in seiner Arbeit keinen Nutzen einer präoperativ begonnenen Gabe von Acetylsalicylsäure feststellen konnte (23), kommen Freiberg und Kjaersgaard-Andersen in ihren Untersuchungen jeweils zu einem positiven Ergebnis. Bei einer Dosis von 2x 650mg täglich über einen Zeitraum von zwei beziehungsweise sechs Wochen erreichen sie jeweils eine signifikante Reduktion der heterotopen Ossifikation auf vier beziehungsweise drei Prozent (30, 59).

Aufgrund dieser guten Ergebnisse schlossen auch Knelles und Kölbl eine Verwendung dieser Substanz in ihre Untersuchung mit ein. Sie konnten die guten Ergebnisse trotz einer höheren Dosis von 3x 750mg/d jedoch nicht bestätigen. Mit einer Ossifikationsrate von 38% erzielte diese Gruppe von Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse als die Gruppen mit einmaliger postoperativer Bestrahlung mit 7Gy (12%) oder Indomethacintherapie für 7 (16%) oder 14 Tage (12%) (61, 62, 63).

Auch in der Studie von Neal konnte bei einer sehr großen Anzahl von Patienten keine signifikant bessere Ossifikationsrate als bei der Placebogruppe festgestellt werden. In beiden Gruppen lag die Rate an Gesamtverknöcherungen bei 30% beziehungsweise 31%. Die Acetylsalicylsäure wurde primär als Präventionsmaßnahme einer Lungenembolie verabreicht. Möglicherweise ist die schlechte Beeinflussung einer ektopen Ossifikation auch auf die im Vergleich zu anderen Studien sehr niedrige Dosis zurückzuführen (1x 162mg/d) (88).

Eine Auflistung klinischer Studien mit Acetylsalicylsäure bietet Tabelle 6.

Tabelle 6: Klinische Studien mit Acetylsalicylsäure

Studie/ Autor	Jahr	Dosis	Dauer	Patienten- zahl	Gesamt- HO
Duck	1990	2x 650mg	präoperativ	55	64%
Freiberg	1991	2x 650mg	2 Wochen	177	4%
Kjaersgaard-Andersen	1992	2x 650mg	6 Wochen	32	3%
Knelles/Kölbl	1997	3x 750mg	2 Wochen	35	38%
Neal	2000	1x 162mg	35 Tage	2649	30%

Nebenwirkungen

Wie jedes Medikament sind auch die Vertreter der NSAR nicht frei von Nebenwirkungen. Es kristallisieren sich hierbei folgende Hauptpunkte heraus:

- Gastrointestinale Nebenwirkungen
- Langsamer Einbau der Prothese in das Knochenlager (117)

Problematisch sind bei den NSAR vor allem ihre **gastrointestinalen Nebenwirkungen**. Eulert beschreibt ein altersabhängiges Auftreten. Er schätzt, dass in 25 - 30% bei den unter 65jährigen und in 30 - 40% bei den über 65jährigen mit gastrointestinalen Nebenwirkungen aller Art gerechnet werden muss (28).

Besonders bei bestehender Ulcusanamnese ist die Gefahr einer gastrointestinalen Blutung oder Magenperforation nicht zu unterschätzen. Da viele Patienten vor ihrer Operation oft über einen längeren Zeitraum Schmerzmittel einnehmen (58), ist die Zahl derjenigen, die bereits einen pathologischen Magen- oder Duodenalbefund haben, höher als allgemein angenommen (82).

So untersuchte Metzenroth den Einfluss von Indomethacin auf die Magenschleimhaut. Bei der präoperativ durchgeführten Gastroskopie musste bereits ein Viertel der Patienten aufgrund eines manifesten Ulcus aus der Studie ausgeschlossen werden. In der Studie selbst wurde die Verabreichung von Indomethacin alleine (entspricht Gruppe 1) beziehungsweise von Indomethacin und begleitendem Magenschutz wie Ranitidin oder Sucralfat (entspricht Gruppe 2) untersucht. In der Zwischenauswertung zeigten sich bereits so ausgeprägte Veränderungen in Gruppe 1, dass im zweiten Studienabschnitt eine Weiterführung der Indomethacingruppe ohne begleitenden Magenschutz nicht mehr vertreten werden konnte.

Die Ergebnisse der Kontrollgastroskopie zeigten, dass in der Gruppe ohne Magenschutz in fast 50 Prozent der Fälle eine Verschlechterung des Befundes eingetreten war. Der Autor führt dies auf die Kombination aus bekannter gastrointestinaler Problematik der NSAR und der Stresssituation durch die Operation selbst zurück. Ranitidin und

Sucralfat konnten in entsprechend hoher Dosierung die Ergebnisse zwar insgesamt verbessern, eine Verschlechterung des gastrointestinalen Befundes aber nicht immer verhindern (82). In einigen Studien wurden sogar Fälle von Hämatemesis beschrieben, die nach NSAR-Gabe aufgetreten waren (4, 35, 60, 125).

Auch andere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen wurden beobachtet (34, 53, 60, 95, 138). Über Symptome wie Sodbrennen und Bauchschmerzen klagten ebenfalls ein Teil der Patienten (131). Man schätzt, dass die Behandlung deshalb bei 10 - 38% Prozent der Patienten vorzeitig abgebrochen werden muss (22, 37, 48, 75, 115, 121).

Eine seltenere Nebenwirkung ist ein erhöhtes **Blutungsrisiko**. Da Arylessigsäurederivate wie Diclofenac und Propionsäurederivate wie Ibuprofen ebenfalls zu der Gruppe der unselektiven COX-1/2-Inhibitoren gehören, kann es durch die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung der NSAR, besonders in Kombination mit Antikoagulantien wie Heparin, zu einem vermehrten Blutungsrisiko und einer verlängerten Blutungszeit kommen (4, 28, 71, 75). In einzelnen Fällen ist das Auftreten von Petechien und einer Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) beschrieben worden (120).

Darüber hinaus klagten in einigen Fällen Patienten unter der Therapie mit Indomethacin über Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel und Stimmungsschwankungen (11, 59, 61, 120). Auch Nierenschädigungen sollen vorkommen (11).

Eine Hauptsorge bei der Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika bleibt auch deren möglicher Einfluss auf den **Einbau der Prothese in den Knochen** beziehungsweise auf eine mögliche verzögerte Frakturheilung, vor allem bei der Verwendung von zementfreien Implantaten.

Tierexperimentelle Arbeiten kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der Untersuchung von Allen an 210 Ratten zeigte sich bei allen Dosen von Indomethacin (1 - 4mg/kg/d) und auch einer Dosis von 300mg/kg/d Aspirin, die über 21 Tage

verabreicht wurden, eine verzögerte Frakturheilung. Der Autor ist der Ansicht, dass durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese deren vasodilatatorischer Effekt ausbleibe, und somit der lokale Blutfluss und die daraus resultierende Sauerstoffversorgung des Knochengewebes abnehme. Dies hätte einen negativen Effekt auf den Einbau der Prothese in den Femur. Zudem wirke Indomethacin direkt inhibitorisch auf die primitiven Osteoblasten. Nach seinen eigenen Daten kommt Allen aber zu dem Schluss, dass es sich nur um eine Verzögerung der Knochenheilung handle, da in den meisten Fällen ein vollständiger Einbau der Prothese in den Knochen erfolge (3).

Sudmann kann bei gleicher Dosis (4mg/kg/d) keinen Einfluss auf das Längen- und Dickenwachstum von Femura in Ratten nachweisen (123).

In klinischen Studien konnte bislang kein Hinweis auf ein verzögertes Einwachsen einer nichtzementierten Prothese gefunden werden. In der Studie von Wurnig verglichen die Autoren zwei Gruppen von Patienten mit und ohne einer sechswöchigen Indomethacintherapie auf mögliche radiologische Anzeichen für eine Prothesenlockerung oder eine verminderte Knochendichte. Nach einem Untersuchungszeitraum von sechs Jahren konnte er keinen Unterschied zwischen den beiden Kollektiven feststellen (138, 139). Auch Trnka sieht in seiner Studie nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren keinen Anhalt für ein nicht stabiles Einwachsen der Femoralkomponente der Prothese in den Schaft. Auch eine aseptische Lockerung trat nicht auf (127). Andere Autoren fanden ebenfalls keine Anzeichen für vermindertes Einwachsen der Femurkomponente in den Schaft (11, 25, 53, 100).

Eine weitere Problematik bei der Verabreichung von NSAR ergibt sich aus der Behandlungsdauer. Obwohl diese bei den meisten Präparaten von mehreren Monaten auf ein bis zwei Wochen reduziert werden konnte, bleibt das Problem der erforderlichen **Patientencompliance** bestehen (32, 33, 58). Eine präventive Wirkung der Medikamente ist nur bei gesicherter regelmäßiger Einnahme gegeben. Solange sich die Patienten noch in stationärer Behandlung befinden, ist zumindest die regelmäßige Verabreichung zu gewährleisten. Im Zuge der immer kürzer werdenden Liegezeiten

muss der Patient die Prophylaxe zum Teil zu Hause weiterführen. Hier ist eine Überwachung der regelmäßigen Einnahme schwierig.

2.8.4 Strahlentherapie

Die Wirkungsweise der Strahlentherapie bei der Prävention der heterotopen Ossifikation ist noch nicht vollständig geklärt. Mehrere Studien kommen aber zu dem Schluss, dass sich der Effekt dieser Therapie von der strahlenbiologischen Wirkung bei Tumorbehandlungen unterscheidet (83, 96).

In der Studie von Ikeda et al. (46) wurde nachgewiesen, dass bei einer Bestrahlung von pluripotenten mesenchymalen Zellen mit 8Gy keine Apoptose der Zellen innerhalb des Behandlungszeitraums beobachtet werden konnte. So scheint die Wirkung nicht durch einen zytotoxischen Effekt zustande zu kommen, wie es normalerweise bei einer Tumorbestrahlung der Fall ist. Vielmehr scheint die Radiation die Fähigkeit der mesenchymalen Stammzellen zu vermindern, auf osteoinduktive Reize des Bone Morphogenetic Proteins (BMP) zu reagieren (65, 96).

Dieser Effekt ist sowohl dosis- als auch zeitabhängig. Zahlreiche Studien belegen, dass eine Bestrahlung nur in einem Zeitraum von einem Tag präoperativ bis zu vier Tagen postoperativ zu einer effektiven Prophylaxe von ektopen Ossifikationen führt (2, 49, 50, 67, 77). Eine Behandlung außerhalb dieses Zeitraums führt zu einem deutlichen Anstieg der Ossifikationen im Operationsgebiet der Hüfte. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die ausreifenden Stadien der Osteozyten wesentlich weniger strahlensensibel sind (28, 32, 94, 112).

Nach Sell und anderen Autoren (39, 47, 72, 117) bietet eine Bestrahlung gegenüber der Behandlung mit NSAR folgende Vorteile:

- Zuverlässige Reduktion von heterotopen Ossifikationen
- Keine gastrointestinalen und andere systemische Nebenwirkungen
- Kurze Behandlungszeit vor allem bei einmaliger Radiation

Die Strahlentherapie wurde darüber hinaus auch zur Behandlung und Prävention von ektopen Ossifikationen bei Acetabulumfrakturen (17, 40, 86) und nach ZNS-Läsionen (32) eingesetzt.

Fraktionierte postoperative Bestrahlung

Coventry beschrieb 1981 als erster die Anwendung einer Radiatio als prophylaktische Maßnahme für eine ektipe Ossifikation. Bereits seit zehn Jahren waren in seiner Klinik das Problem von postoperativen Verknöcherungen als Komplikation einer Hüftgelenksendoprothese bekannt, eine wirksame Therapie gab es jedoch nicht. Ausgehend von der Beobachtung, dass eine Bestrahlung von Kindern mit Dosen von über 20Gy schwere Auswirkungen auf das Knochenwachstum hat, entschloss sich Coventry 1970 zu einer Strahlentherapie bei Patienten mit heterotopen Ossifikationen.

Er entschied sich für eine Dosis von 20Gy in zehn Fraktionen. Bei einem Kollektiv von 42 Patienten, die durch bereits vorhandene ipsi- oder kontralaterale Ossifikationen ein hohes Risiko der erneuten Entstehung einer Verknöcherung hatten, erzielte er gute Ergebnisse. So bekamen Patienten, die kurze Zeit nach der Operation bestrahlt worden waren, keine oder nur leichtere Formen der ektopen Ossifikation.

Darüber hinaus stellte Coventry fest, dass eine Bestrahlung bereits bestehender Verknöcherungen keinen Effekt hatte.

Er beschrieb auch einen zeitabhängigen Effekt der Radiatio: Je früher nach dem Eingriff bestrahlt wurde, desto besser waren die Resultate. Eine Bestrahlung nach circa 47 Tagen postoperativ erzielte in einer seiner Gruppen signifikant schlechtere Ergebnisse als eine Radiatio bei denjenigen Patienten, die im Durchschnitt nach sieben Tagen bestrahlt wurden. So empfahl er eine möglichst frühzeitige Bestrahlung in zehn Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 20Gy (19).

Mehrere klinische (21, 36, 43, 69) und tierexperimentelle Studien (27, 68, 114) haben seitdem nachgewiesen, dass eine prophylaktische Wirkung nur dann erreicht werden kann, wenn innerhalb der ersten zwei bis fünf Tage nach der Operation die strahlentherapeutische Behandlung erfolgt.

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben die Studie von Coventry inzwischen bestätigt. Während in den ersten Arbeiten ebenfalls eine Dosis von 20Gy gewählt wurde (5, 9, 78), setzten zunehmend Bemühungen ein, sowohl die Gesamtdosis als auch die Zahl der Fraktionierungen zu vermindern. Man wollte somit einer möglichen Gefahr der Malignomentstehung durch die prophylaktische Therapie einer benignen Erkrankung entgehen (5, 6). Zudem sollten die frisch operierten Patienten durch weniger Bestrahlungssitzungen auch weniger belastet, und Schmerzen reduziert werden (9, 52, 108). Damit verbunden sind bei weniger Fraktionierungen auch ein kürzerer Krankenhausaufenthalt und damit verminderte Kosten (43, 79, 103).

Anfang der 90er Jahre entschied man sich für eine Gesamtdosis von 17,5Gy in fünf Einzelbestrahlungen und erzielte damit sehr gute Ergebnisse mit Ossifikationsraten von 4 bis 13% (38, 103, 108).

Im weiteren Verlauf sanken sowohl die Zahl der Bestrahlungssitzungen als auch die Dosis weiter. Nachdem Kölbl in seiner Studie mit 3x 4Gy eine Ossifikation in nur fünf Prozent der untersuchten Patienten feststellen konnte (61, 62, 63), wurden zunehmend Bestrahlungsregime von 5x 2Gy angewendet (6, 36, 108). Hier lagen die Ossifikationsraten zwischen 8 und 33%. Auch noch niedrigere Dosen von 2x 2,5Gy und 3x 3Gy (18, 79, 115) hatten eine prophylaktische Wirkung.

Einmalige postoperative Bestrahlung

Seit Beginn der 90er Jahre wurden zunehmend auch Untersuchungen mit einer einmaligen postoperativen Bestrahlung durchgeführt. Diese hatte den Vorteil, dass die gerade erst operierten Patienten nur einmal in die Bestrahlungseinheit transportiert werden mussten, was eine erhebliche Schmerzreduktion bedeutete, die Gefahr von Hüftluxationen verminderte und zudem die Logistik und Kapazität der strahlentherapeutischen Einrichtungen deutlich weniger in Anspruch nahm (69, 74, 93).

Es wurden Einzeldosen von meist 7 oder 8Gy verabreicht (9, 62, 69, 94). Hierbei lag die Ossifikationsrate zwischen 10 und 17%. Einige Autoren bemühten sich um eine weitere Dosisreduktion und verabreichten einmalige Dosen von 5 bis 6Gy (11, 41, 63). Man stellte jedoch fest, dass bei diesen niedrigen Bestrahlungsdosen deutlich mehr Verknöcherungen auftraten. Je nach untersuchtem Patientengut lagen die Raten der neu aufgetretenen Ossifikationen zwischen 30 und 63%. Somit schien eine weitere Reduktion der Dosis ohne Inkaufnahme von stark erhöhten Ossifikationsraten nicht möglich.

Einen Überblick über die postoperative Strahlentherapie bietet Tabelle 7.

Tabelle 7: Klinische Studien mit postoperativer prophylaktischer Bestrahlung

Studie/ Autor	Jahr	Patienten/ Hüften	Bestrahlungs- regime	Gesamt- HO
Coventry	1981	48	10x 2Gy -> 20Gy	50%
Mac Lennan	1984	67	10x 2Gy -> 20Gy	17%
Anthony	1987	62	10x 2Gy -> 20Gy	3%
Blount	1990	28	10x 2Gy -> 20Gy	11%
Sauer	1992	20	5x 3,5Gy -> 17,5Gy	13%
Goldmann	1993	20	5x 3,5Gy -> 17,5Gy	0%
Seegenschmiedt	1993	61	5x 3,5Gy -> 17,5Gy	4%
Kölbl	1997	102	4x 3Gy -> 12Gy	5%
Ayers	1986	48	5x 2Gy -> 10Gy	33%
Gehl	1991	29	5x 2Gy -> 10Gy	8%
Seegenschmiedt	1993	73	5x 2Gy -> 10Gy	12%
Sell	1998	77	3x 3,3Gy -> 9,9Gy	3%
Maloney	1992	15	3x 3Gy -> 9Gy	20%
Conterato	1989	30	2x 2,5Gy -> 5Gy	20%
Konski	1990	17	1x 8Gy -> 8Gy	6%
Pellegrini	1996	37	1x 8Gy -> 8Gy	24%
Blount	1990	18	1x 7Gy -> 7Gy	11%
Kölbl	1997	95	1x 7Gy -> 7Gy	12%
Bremen-Kühne	1997	19	1x 6Gy -> 6Gy	47%
Healy	1995	19	1x 5,5Gy -> 5,5Gy	63%
Kölbl	1997	93	1x 5Gy -> 5Gy	30%

Präoperative Bestrahlung

Nachdem in zahlreichen Arbeiten die prophylaktische Wirkung der postoperativen Strahlentherapie bestätigt, und Dosis und Fraktionierungsschemata weitgehend minimiert worden waren, wandte man sich nun der Möglichkeit einer präoperativen Bestrahlung zu. Diese hat gegenüber der herkömmlichen Methode den Vorteil, dass der Patient noch keine Operationswunde hat, also sehr viel einfacher und schmerzfreier die strahlentherapeutische Einrichtung aufsuchen kann.

Zudem werden Logistik und Personal der radiologischen Klinik durch die mobileren Patienten bei Simulation und Bestrahlung weniger in Anspruch genommen. Dies führt insgesamt auch zu verminderten Kosten der Prophylaxe (39, 94, 109).

In der tierexperimentellen Arbeit von Kantorowitz 1990 wurden Ratten sowohl mit unterschiedlichen Dosen (3Gy, 8Gy, 18Gy, 24Gy, 30Gy) als auch zu unterschiedlichen Zeiten (2 Tage präoperativ, 1 Stunde präoperativ, 2 Tage postoperativ) bestrahlt.

Zum einen fand er heraus, dass Dosen von 18, 24 und 30Gy im Vergleich zu 8Gy nicht zu einer signifikant größeren Reduzierung von heterotopen Ossifikationen führten. Bei einer Dosis von 8Gy gab es bezüglich der Häufigkeit der heterotopen Ossifikation zwischen der postoperativ und der eine Stunde präoperativ bestrahlten Gruppe keinen signifikanten Unterschied. Vergleich man jedoch die postoperativ mit der zwei Tage präoperativ behandelten Gruppe, so zeigten sich statistisch signifikant mehr Verknöcherungen.

Der Autor zog daraus den Schluss, dass eine Bestrahlung, die eine Stunde vor der Operation durchgeführt wurde, genauso effektiv wie eine postoperative Behandlung ist. Jedoch führe eine zwei Tage vor dem Eingriff vorgenommene radiologische Prophylaxe zu signifikant mehr Ossifikationen und sei damit nicht empfehlenswert (49).

Diese Ergebnisse sind seitdem durch verschiedene klinische Arbeiten bestätigt worden. Fast alle Autoren verwendeten dabei eine Dosis von 7 oder 8Gy. Hiermit lagen die Ossifikationsraten im Durchschnitt bei 18 bis 48% (39, 64, 76, 77).

Neben der Dosis war vor allem das Zeitintervall zwischen Bestrahlung und Operation von Interesse. Nachdem einige Autoren mit einer innerhalb von vier Stunden präoperativ durchgeführten Radiatio positive Ergebnisse erzielt hatten (39, 50, 111), zeigten auch längere Intervalle von sechs bis acht Stunden eine gute Ossifikationsprophylaxe (94, 113).

Eine geringe Zeitspanne zwischen Bestrahlung und Operation kann aber organisatorische und logistische Probleme in der strahlentherapeutischen Abteilung verursachen, wenn die Implantation einer Hüftgelenksendoprothese der erste Eingriff des Tages ist. Aus diesem Grund bestrahlte Kölbl Patienten bis zu 20 Stunden präoperativ. Brookergrade 3 und 4 traten in dieser Studie nur in 2,2% der Fälle auf, allerdings lag die Gesamtossifikationsrate bei 48% (64).

Auch Lonardi verabreichte in seiner Untersuchung eine Ossifikationsprophylaxe mit 7,5Gy bereits am Vorabend der geplanten Operation, also 16 Stunden präoperativ, und konnte ebenfalls eine signifikante Reduzierung an heterotopen Ossifikationen nachweisen. Nur in 4% der Fälle kam es zu Verknöcherungen, zudem traten nur Brooker Grade 1 und 2 auf (76). Allerdings stieg die Ossifikationsrate in der Langzeitbeobachtung des Autors auf 18% (77).

Einen Überblick über klinische Studien mit präoperativer Bestrahlung bietet Tabelle 8.

Tabelle 8: Klinische Studien mit präoperativer prophylaktischer Bestrahlung

Studie/ Autor	Jahr	Patienten/ Hüften	Bestrahlungs- regime	Zeitintervall Radiatio- Op	Gesamt- HO
Seegenschmiedt	1994	23	1x 7Gy	< 4h	9%
Gregoritch	1994	55	1x 7Gy	< 4h	26%
Kantorowitz	1997	9	1x 7,8Gy	< 4h	11%
Seegenschmiedt	1997	59	1x 7Gy	< 4h	19%
		21	1x 7Gy	> 4h	
Pellegrini	1996	49	1x 8Gy	6h	24%
Seegenschmiedt	2001	1116	≤ 8h	1x 5 - 7Gy	8,7%
		364	> 8h	1x 5 - 7Gy	20,6%
Kölbl	1998	46	1x 7Gy	16 - 20h	48%
Van Leuwen	1998	62	1x 5Gy	1d präop	14%
Lonardi	2001	143	1x 7,5Gy	16h	4%
Lonardi	2004	143	1x 7,5Gy	16h	18%

In der Metaanalyse der „pattern of care“-Studie wurde 2001 von der Deutschen Gesellschaft zur strahlentherapeutischen Behandlung von benignen Erkrankungen die Wirksamkeit der prophylaktischen Strahlentherapie bei heterotopen Ossifikationen untersucht. In dem gesamten Bundesgebiet beteiligten sich 114 Institute mit insgesamt 5677 Patienten.

Es wurden etwa gleich viele Patienten prä- und postoperativ bestrahlt (46,5% zu 47,4%). Meist wurden 1x 7Gy verabreicht, wobei das Spektrum der applizierten Dosis präoperativ von 5 bis 10Gy und postoperativ von 5 bis 16Gy reichte. Insgesamt traten nur in 11% der Fälle heterotope Ossifikationen auf. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen der präoperativ und der postoperativ behandelten Gruppe. Man stellte jedoch fest, dass Patienten, die mehr als acht Stunden präoperativ beziehungsweise später als 72 Stunden postoperativ bestrahlt worden waren, eine signifikant höhere Rate an Ossifikationen aufwiesen (113). Somit konnte die Wirksamkeit der Strahlentherapie in der Prophylaxe von heterotopen Ossifikationen eindrucksvoll bewiesen werden.

Nebenwirkungen

Lokale Probleme der Radiatio wie eine verzögerte Wundheilung wurden nicht beobachtet (19, 36, 69, 79), da der Hautschnitt meist außerhalb des Bestrahlungsfeldes lag. Auch ein vermehrtes Auftreten von Infektionen (29, 41, 132) oder Lockerung der Prothesenbestandteile konnten nicht festgestellt werden (52, 103, 109). Hautrötungen, Schwellung oder vermehrte Wundsekretion traten nicht häufiger auf als bei nicht bestrahlten Patienten(14, 53, 108).

Das Problem einer möglichen **Infertilität** wird meist durch die Verwendung von Blöcken zum Schutz von intrapelvinen und genitalen Strukturen umgangen. Zudem wird zumeist ein älteres Kollektiv bestrahlt. Goldman beschreibt eine transiente Oligospermie bei Dosen von 0,5Gy, die sich nach einem Jahr aber wieder zurückbilden würde. Bei Frauen hingegen wurde kein Verlust der Fertilität beobachtet (38, 109, 111).

Im wesentlichen wurden in den verschiedenen Studien folgende Hauptprobleme thematisiert:

- Karzinogene Wirkung der Bestrahlung
- Einfluss auf die Heilungsrate und Stabilität von Osteotomien

Bei einer Verabreichung von ionisierenden Strahlen kann bei einer fehlenden Schwellendosis das Risiko einer **Carcinominduktion** nie ganz ausgeschlossen werden (117, 122). Insgesamt werden vor allem die Auswirkungen auf die Entstehung von zwei Malignomarten diskutiert: zum einen das Risiko einer hämatologischen Erkrankung durch eventuelle Mitbestrahlung des Knochenmarks, zum anderen die Gefahr von Knochen- und Weichteiltumoren im Bestrahlungsgebiet (75).

So erforschte Kim in seiner Arbeit die Entstehung von **Knochen- und Weichteilsarkomen** bei zuvor in diesem Gebiet primär bestrahlten Patienten. Nach einer Latenzzeit von 3 bis 27 Jahren wurde der Zweittumor diagnostiziert. Allerdings wurden den Patienten bei der primären Strahlentherapie aufgrund mehrheitlich maligner Erkrankungen auch hohe Dosen von 52 bis 62Gy verabreicht. Bei Dosen unter 30Gy traten in seiner Studie keine Zweittumoren auf (54).

Auch in einer Studie von rund 9000 bestrahlten Kindern fand sich eine fast dreifach erhöhte Inzidenz von Knochensarkomen. Es wurde aber auch gezeigt, dass bei einer Bestrahlung mit 60Gy das Risiko auf das Vierzigfache stieg. Bei Dosen unter 10Gy konnte hingegen kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden (128).

Bei einer Bestrahlung von Tinea capitis im Kopf-Hals-Bereich von Kindern zeigte sich bereits bei einer Dosis von 1 - 2Gy ein signifikant erhöhtes Risiko für einen neuralen Tumor (101). Die Tumoren traten im Schnitt nach einer sehr langen Latenz von 15 - 24 Jahren auf.

Insgesamt gesehen kristallisieren sich also folgende Aspekte heraus:

- Lange Latenzzeit bis Zweittumor
- Viele Untersuchungen an Kindern
- Verwendung von oft hohen Dosen bei Primärbestrahlung

Die oben genannten Studien zeigen eine sehr lange Latenzzeit bis zum Auftreten eines Zweittumors (54, 101). Verlässliche Langzeitstudien zur Malignominduktion durch Radiatio bei heterotoper Ossifikation fehlen, da seit Therapieeinführung solch lange

Nachuntersuchungszeiträume noch nicht ausgewertet werden können. Aber es ist auch zu berücksichtigen, dass die Patienten, die ein künstliches Hüftgelenk bekommen, meist schon älter sind. Insofern dürften die Vorteile einer prophylaktischen Bestrahlung das Risiko für eine Tumorinduktion nach langen Latenzzeiten überwiegen. Bislang wurde noch kein Fall einer Malignomentstehung nach Radiatio zur Prophylaxe von Verknöcherungen beschrieben (75, 117).

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich bei der Übertragbarkeit von Studien an Kindern auf Erwachsene, da kindliches Gewebe viel strahlenempfindlicher ist. Somit ist ein direkter Vergleich sehr schwierig. Dies wurde durch die Untersuchung von Ron bestätigt. Er stellte fest, dass Personen bis 35 Jahren ein höheres Risiko hätten als ältere Patienten (101).

Zudem sind in vielen Studien zur Behandlung von malignen Primärerkrankungen auch relativ hohe Dosen verabreicht worden. Obwohl einige Autoren bei niedrigeren Dosen keine Anzeichen für die Entstehung eines Zweittumors nachweisen konnten (54, 128), ist die Frage der Gefahr von niedrigen Dosen -gerade im Feldrandbereich- noch nicht vollständig geklärt.

Einige Autoren befürchten eher eine Induktion von **Leukämie** durch niedrige Dosen an ionisierenden Strahlen (79, 101, 122). In einer britischen Studie stellte man bei Bechterewpatienten, die mit einer einmaligen Bestrahlung therapiert worden waren, eine erhöhte Rate an Leukämien fest. Diese trat vor allem nach drei bis fünf Jahren auf. Jedoch wurden auch Skelettanteile bestrahlt, die zum Teil einen höheren Anteil an Knochenmark beinhalteten. Bezüglich der erhöhten Todesrate muss man feststellen, dass Bechterewpatienten ohne strahlentherapeutische Behandlung ebenfalls eine erhöhte Todesrate im Vergleich zur britischen Bevölkerung aufwiesen. Somit spielte die zugrundeliegende Erkrankung sicherlich auch eine Rolle (118).

In einer schwedischen Studie wurden circa 20 000 Patienten untersucht, die aufgrund schmerzhafter Erkrankungen des Skelettsystems bestrahlt worden waren. Hier zeigte sich eine signifikant erhöht Mortalitätsrate in Bezug auf die akute lymphatische

Leukämie und Morbus Hodgkin. Aber auch hier liegt eine ausgesprochene Heterogenität der bestrahlten Skelettanteile vor; über die verwendeten Strahlungsdosen und Feldgrößen ist ebenfalls nichts zu erfahren (20).

Andere Autoren kommen hingegen zu dem Schluss, dass bei der verwendeten Dosis und angesichts des meist erhöhten Alters der Patienten der Nutzen einer prophylaktischen Bestrahlung bei heterotopen Ossifikationen höher einzuschätzen ist als eine ihrer Meinung nach minimale Gefahr der Carcinominduktion (36, 50, 72, 76). Trotzdem wird bei jüngeren Patienten unter 50 Jahren aus Sicherheitsgründen meist eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen (28, 67).

Wie auch bei der Therapie mit NSAR wird eine Beeinflussung der Stabilität durch die Radiatio bei der Verwendung von unzementierten Prothesen diskutiert. Schon in der ersten Arbeit von Coventry wird in 12% ein **Nichtzusammenwachsen der Trochanterosteotomien** verzeichnet (19).

In einer tierexperimentellen Studie implantierte Wise Hunden in beide distale Femura einen Metallzylinder mit poröser Oberfläche. Anschließend wurde eine Seite mit 4x 2,5Gy bestrahlt. Es zeigte sich, dass nach sechs Wochen auf der mit ionisierenden Strahlen behandelten Seite signifikant weniger Kraftaufwand notwendig war, um den Metallzylinder zu lockern. Wise vermutete, dass dies auf ein vermindertes Einwachsen von Knochen in die poröse Oberfläche der Prothese zurückzuführen war. Er war aber auch der Ansicht, dass dieser Effekt nur vorübergehend sei. Zudem hielt der Autor die klinische Relevanz einer um 20% verminderter Fixierung des Implantats für fraglich. Trotzdem empfahl er die Verwendung von Blöcken bei der Verwendung von unzementierten Prothesen (136).

Ähnliche Ergebnisse erhielt Konski in seiner experimentellen Studie. Er implantierte Kaninchen beidseits einen Metallstift mit poröser Oberfläche und bestrahlte anschließend eine Seite mit 5x 2Gy. Nach drei Wochen ließen sich die bestrahlten Metallstifte wesentlich leichter entfernen als die unbestrahlten Gegenstücke. Aber bereits eine Woche später musste bei beiden Seiten die gleiche Kraft aufgewendet

werden. In der histologischen Untersuchung zeigte sich in der unbestrahlten Tibia eine Knochenbildung, auf der Gegenseite jedoch nicht. Der Zeitpunkt der histologischen Untersuchung bleibt jedoch unklar (68).

Auch in klinischen Arbeiten wurden zum Teil eine erhöhte Komplikationsrate bei Trochanterosteotomien beobachtet (6, 53). Aus diesem Grund verwendete die Arbeitsgruppe von Jasty mehrere Blöcke bei der Bestrahlung der Hüfte. So wurden sowohl die Prothesenteile im Femur- als auch im Schaftbereich aus dem Strahlengang entfernt. Ein Nichtzusammenwachsen des Trochanter major wurde nur in einem von acht Fällen beobachtet, und hier war der Block falsch platziert. Daraus schloss Jasty, dass durch eine präzise Verwendung von Blöcken sowohl heterotope Ossifikationen als auch eine verminderte Stabilität bei unzementierten Implantaten vermieden werden können (47). Auch Blount sah in der Gruppe von Patienten ohne die Verwendung von Blöcken eine signifikant höhere Komplikationsrate als in der Gruppe mit Blöcken (33% versus 7%) (9).

Pellegrini unterstreicht in seiner Arbeit, dass eine Osteotomie des Trochanter in den meisten Fällen zur Revision einer zementierten Hüfttotalprothese vorgenommen wird. Er betont, dass bei dieser Art der Operation meist wenig Knochen verbleibt und eine Fixation des Trochanter schwierig sei. So sei die erhöhte Rate von Nonunionen auch auf die Operation selbst zurückzuführen. Er konnte in seiner Studie trotz Verwendung von Blöcken Nonunionen nicht verhindern (94). Ebenso führte Warren die Komplikationsrate an Nonunionen in seiner Studie eher auf Materialprobleme zurück (132).

Andere Autoren sahen auch ohne Verwendung von Blöcken keine erhöhten Komplikation bei Osteotomien (14, 50, 76, 111). Manche Arbeiten empfehlen prophylaktisch die Verwendung von Blöcken, ohne dafür in eigenen Studien einen Anhalt zu haben (39). Andere fanden keinen Unterschied zwischen zementierten und unzementierten Prothesen (109).

3. Material und Methode

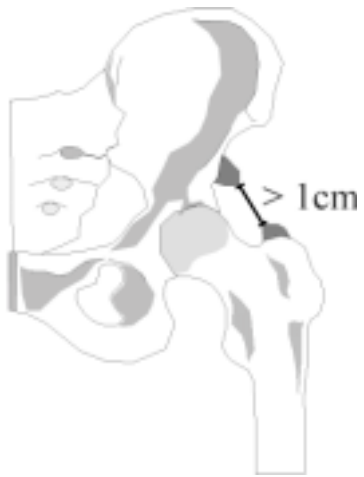
Wir untersuchten in einer retrospektiven Studie das von Juli 1997 bis Juli 2001 an der Hüfte operierte Patientengut des Caritas Krankenhauses Bad Mergentheim. Alle Patienten erhielten eine Totalendoprothese des Hüftgelenks. Es handelte sich um 416 Patienten (462 Hüften), die am Abend vor der Operation in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg eine einmalige Bestrahlung mit einer Dosis von 7 Gy verabreicht bekamen. Zur Auswertung wurden sowohl die stationären als auch die ambulanten Akten der Patienten herangezogen. Die Dokumentation der Daten erfolgte standardisiert durch einen von uns erstellten Auswertungsbogen (siehe Anhang).

Zur Beurteilung der heterotopen Ossifikation wurden prä- und postoperative Röntgenbilder herangezogen. Es wurden sowohl die unmittelbar postoperativ aufgenommenen Bilder als auch die nach sechs Monaten angefertigten Aufnahmen in die Bewertung mit eingeschlossen. Ein Panel, bestehend aus einem Strahlentherapeuten, einem Orthopäden und einem Radiologen, begutachtete die Bilder. Hierbei wurde das Klassifizierungsschema nach Brooker verwendet (12). Dieser teilte die heterotopen Ossifikationen ein wie folgt:

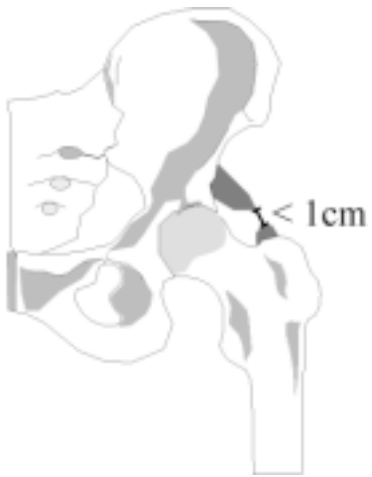
Stadieneinteilung der heterotopen Ossifikation modifiziert nach Brooker



- 0** Kein Nachweis von Knocheninseln
- 1** Vereinzelt Knocheninseln in den Weichteilen



2 Exophyten vom Becken oder Femurkopf >1cm Abstand



3 Exophyten vom Becken oder Femurkopf <1cm Abstand



4 Knöchernen Spange zwischen Femurkopf und Becken

3.1 Präoperative Faktoren

Anhand der Auswertung der präoperativen Anamnese der Patienten durch die Kollegen der orthopädischen Abteilung und der Patientenakten wurden folgende präoperative Faktoren dokumentiert:

- Alter und Geschlecht
- Größe und Gewicht bzw. Übergewicht
- Diagnose
- Osteoarthrosegrade (Einteilung nach Kellgren)
- Vorherige Operationen ipsi- oder kontralateral
- Zeitspanne zwischen Bestrahlung und Operation
- Hüftbeweglichkeit präoperativ

Es wurden 416 Patienten (462 Hüften) untersucht, davon waren 235 Männer (50,9%) und 227 Frauen (49,1%). Somit lag eine ausgeglichene Geschlechtsverteilung vor. Das mediane Alter der Patienten lag bei 67,1 Jahren, die Spanne reichte dabei von 44 bis 89 Jahren.

Größe und Gewicht des Patienten wurde ebenfalls erfasst. Die mittlere Größe lag bei 168 cm mit einer Streubreite von 142 bis 187 cm. Das Gewicht der untersuchten Patienten lag zwischen 38 und 130 kg, im Median bei 76 kg. Da wir auch den eventuellen Einfluss von Übergewicht auf das postoperative Ergebnis untersuchen wollten, wurde dies - wenn vorhanden - ebenfalls notiert. Dabei definierten wir Gewicht und Übergewicht wie folgt:

1. Sollgewicht: Körpergröße (in cm) minus 100: entspricht 100%
2. Istgewicht als Prozent vom Sollgewicht:
 - a. <120% (= normales Gewicht)
 - b. $120 \leq 140\%$ (= moderates Übergewicht): 119 Patienten (26,0%)
 - c. >140% (= schweres Übergewicht): 36 Patienten (7,0%)

Bei 383 Hüften (82,9%) wurde aufgrund einer Coxarthrose ein Hüftgelenksersatz durchgeführt. Die Schweregrade der hypertrophen Osteoarthritis wurde dabei nach der Einteilung von Kellgren und Lawrence vorgenommen (51).

Tabelle 9: Coxarthrosegrade nach Kellgren

Grad 1	Keine Osteophyten Keine Verschmälerung des Gelenkspalts Geringe subchondrale Osteoporose
Grad 2	Geringfügige Verschmälerung des Gelenkspalts Leichte unregelmäßige Konturen an der Knorpeloberfläche Beginnende Osteophytenbildung
Grad 3	Ausgeprägte Osteophytenbildung Deutlich unregelmäßige Konturen der Knorpeloberfläche Verschmälerung des Gelenkspalts Zystenbildung im Femurkopf und in Pfannennähe
Grad 4	Ausgeprägte bis vollständige Verschmälerung des Gelenkspalts Deformierung von Femurkopf und Pfanne Kopfnekrose

In 51 Fällen (11,0%) wurde ein Prothesenwechsel vorgenommen, in 1,7% der Fälle (8 Patienten) wurde die Operation zur Entfernung bestehender heterotoper Ossifikationen durchgeführt. 39 Patienten wurden vorher bereits ipsilateral operiert (8,4%), bei 99 Patienten wurde ein Eingriff kontralateral vorgenommen (21,4%).

Betrachtet man nun jeweils den Anteil der Patienten, die nach diesen früheren Eingriffen an einer heterotopen Ossifikation litten, so stellte man fest, dass 38,5% der Patienten (15/39), die auf der gleichen Seite, und 28,3% der Patienten (28/99), die auf der anderen Seite operiert worden waren, heterotope Ossifikationen bekamen.

Der Zeitpunkt der Bestrahlung war jeweils am Abend vor der Operation um 19 Uhr. Da wir auch den Beginn der Operation am nächsten Tag erfassten, konnten wir so den Zeitabstand zwischen Bestrahlung und Operation berechnen. Er lag im Durchschnitt bei 15,5 Stunden bei einem Intervall von 13,0 bis 21,1 Stunden.

Alle Patienten klagten präoperativ über Schmerzen.

Eine Übersicht über alle präoperative Faktoren bietet Tabelle 10.

Tabelle 10: Patientencharakteristik: präoperative Faktoren

	n	%
Anzahl der Patienten	416	
Anzahl Hüften	462	100
Geschlecht		
Männlich	235	50,9
Weiblich	227	49,1
Alter, Median (Jahren)	67,1	Intervall 44,0 - 88,5
Größe, Median (cm)	168,0	Intervall 142 - 187cm
Gewicht, Median (kg)	76,0	Intervall 38 - 130kg
Moderates Übergewicht	119	26,0
Schweres Übergewicht	36	7,0
Operierte Seite		
Links	219	47,4
Rechts	243	52,6
Hypertrophe Osteoarthritis	383	82,9
Grad 1	6	1,3
Grad 2	78	16,9
Grad 3	124	26,8
Grad 4	175	37,9
Prothesenwechsel	51	11,0
Entfernung HO	8	1,7
Vorherige Operation ipsilateral	39	8,4
Vorherige Operation kontralateral	99	21,4
Vorherige HO ipsilateral	15	3,2
Vorherige HO kontralateral	28	6,1
Zeitintervall Bestrahlung- OP (Median)	15,5h	Intervall 13,0 - 21,1h

3.2 Operative Faktoren

Hier waren besonders die folgenden Parameter für uns von Interesse:

- Operativer Zugang
- Art und Größe der Prothese
- Dauer der Operation
- Blutverlust des Patienten und verabreichte Blutmenge
- Spülung und Drainagen
- Antibiotika- Prophylaxe

Zur Implantation des künstlichen Hüftgelenks wurde bei allen Patienten ein anterolateraler Zugang gewählt. Die Operationen wurden von drei erfahrenen Orthopäden am Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim durchgeführt. Es wurden bei allen Patienten ESKA- Prothesen implantiert (ESKA IMPLANT, Lübeck). Je nach Bedarf wurden hierbei sowohl für den Schaft als auch für die Pfanne verschiedene Größen verwendet (Größe 1 - 7). Beide Komponenten wurden zementfrei in den Patienten implantiert.

Die Dauer der Operation wurde aufgezeichnet. Sie lag im Durchschnitt bei 60 Minuten mit einer Variationsbreite von 20 bis 280 Minuten. Der durchschnittliche Blutverlust lag bei 500 ml (100 - 2500ml). Auch eine eventuelle Gabe von Eigenblut, Cellsaver oder Erythrozytenkonzentraten wurde vermerkt. Die meisten Patienten wurden mit drei Redondrainagen versorgt. Eine Spülung des Operationsgebietes erfolgte fast immer mit einer Standardspülmenge von 600 ml NaCl, die restlichen Operationswunden wurden mit anderen Spülmengen behandelt.

Bei 253 Patienten (54,8%) wurde eine Antibiotikaprophylaxe mit einer einmaligen Gabe von 1,5g Cefotaxim vorgenommen, 156 Patienten bekamen hingegen eine andere antibiotische Prophylaxe (33,8%).

Eine Übersicht über die erhobenen intraoperativen Faktoren findet sich in Tabelle 11.

Tabelle 11: intraoperative Faktoren

	n	%
ESKA Prothese		
Schaftgröße 1 - 4	251	54,4
Schaftgröße 5 - 7	169	36,6
Pfannengröße 1 - 3	169	26,6
Pfannengröße 4 - 7	265	57,4
Mittlere Operationsdauer (min)	60	Intervall 20 - 280
≤ 60 min	225	48,7
> 60 min	237	51,2
Mittlerer Blutverlust (ml)	500	Intervall 100 - 2500ml
Eigenblut (ml) (Mittelwert)	793	Intervall 0 - 1350ml
Cellsaver (ml) (Mittelwert)	487	Intervall 0 - 1525ml
Erythrozytenkonzentrate (Anzahl)	1,9	Intervall 0 - 10
Intraoperative Spülung		
Standard (600 ml NaCl)	523	99,3
Andere	4	0,7
Redondrainagen		
Standard	521	98,7
Andere	7	1,3
Intraoperative Antibiose		
Standard (1,5g Cefotaxim)	253	54,8
Andere	156	33,8

3.3 Postoperative Faktoren

Im einzelnen untersuchten wir folgende Faktoren:

- Entwicklung heterotoper Ossifikationen
- Therapie mit NSAR
- Therapie mit anderen Analgetika
- Postoperative Komplikationen
- Postoperative Hüftgelenksbeweglichkeit

Wir erfassten auch die verabreichte Art und Dosis an Schmerzmitteln innerhalb der ersten postoperativen Woche. Die Verabreichung erfolgte hierbei je nach Schmerzsituation der Patienten auf Veranlassung der behandelnden Ärzte.

76,4% (353/462) bekamen Diclofenac als postoperatives Analgetikum, davon 23,6% (109/462) mindestens über einen Zeitraum von drei Tagen innerhalb der ersten postoperativen Woche. Der Einfluss der kumulativen Dosis an NSAR auf die Rate an heterotopen Ossifikationen wurde in 50 mg Schritten untersucht.

Neben Diclofenac wurden aber noch andere Schmerzmittel verabreicht. 325 Patienten (70,3%) erhielten Tramal (Tramadol-HCL), bei 197 Patienten (42,6%) wurden die Schmerzen mit Metamizol behandelt.

Die Nebenwirkungen der verabreichten Schmerzmittel waren ebenfalls Gegenstand der Untersuchung, besonders die möglichen Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt. Es konnten aus den Krankenakten diesbezüglich jedoch keine Daten gewonnen werden.

Folgende postoperative Komplikationen wurden dokumentiert:

- Postoperative Schmerzen, Schwellung und Hämatombildung im Wundgebiet
- Eventuelle Nonunion bei Zustand nach Trochantertomie

Tabelle 12: postoperative Faktoren

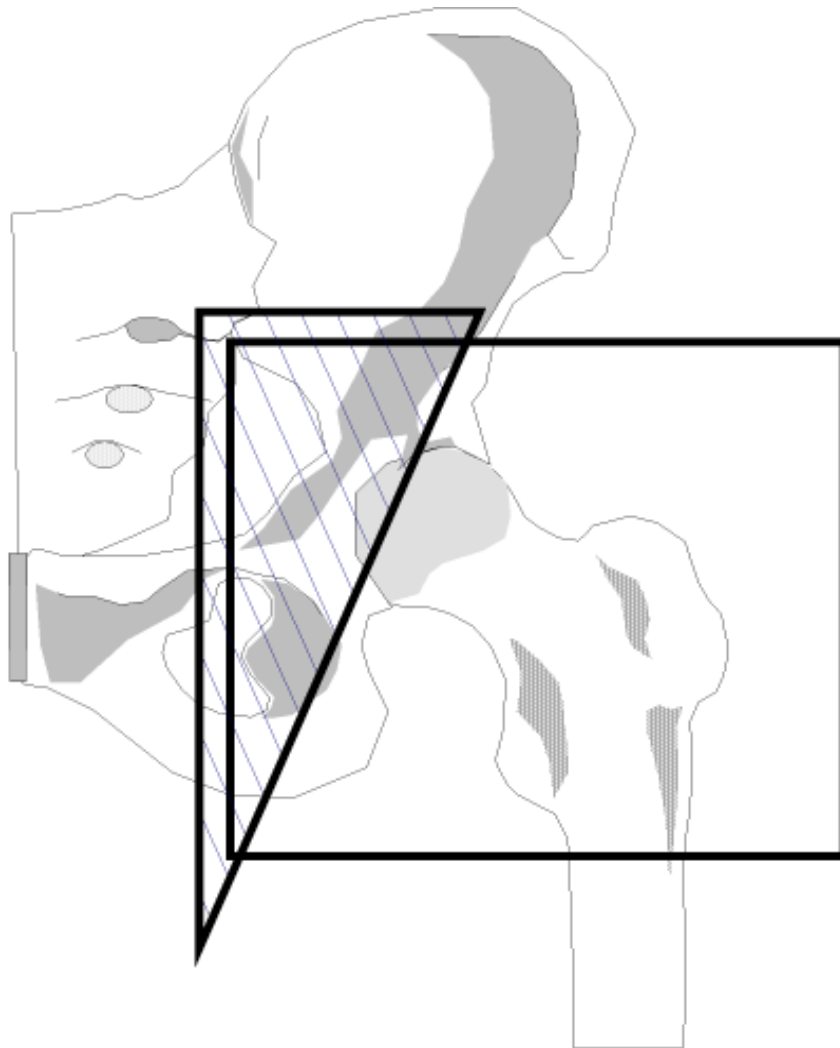
	n	%
Analgetika in der 1. Woche postop.:		
<u>NSAR</u> (kumulative Dosis Diclofenac)	353	76,4
≤ 300mg	252	54,5
300 - 600mg	36	7,8
> 600mg	65	14,1
<u>Tramal</u>	325	70,3
<u>Metamizol</u>	197	42,6
Postoperative Antibiotikatherapie	89	19,3
Schmerzen 3 Monate postop.	70	15,1

3.4 Strahlentherapie

Alle Patienten wurden am Abend vor der Operation prophylaktisch mit einmal 7Gy bestrahlt. Zuvor wurde bei allen Patienten eine Feldlokalisierung am Therapiesimulator durchgeführt. Die Standardfeldgrößen waren abhängig von der Körpergröße der Patienten rechteckige Felder von 12 – 14cm x 12 - 14cm, um so das ganze periartikuläre Weichteilgewebe mit in das Bestrahlungsfeld zu integrieren.

Intrapelvine und genitale Strukturen wurden durch einen Block geschützt. Teile der zementfreien Prothese blieben jedoch im Bestrahlungsfeld.

Die Bestrahlung erfolgte an einem Cobalt 60-Gerät mit einem SAD von 80 cm und an einem 18MV-Photon-Linearbeschleuniger mit einem SAD von 100 cm. Es wurden anterior-posteriore/ posterior-anteriore Stehfelder verwendet.



3.5 Statistik

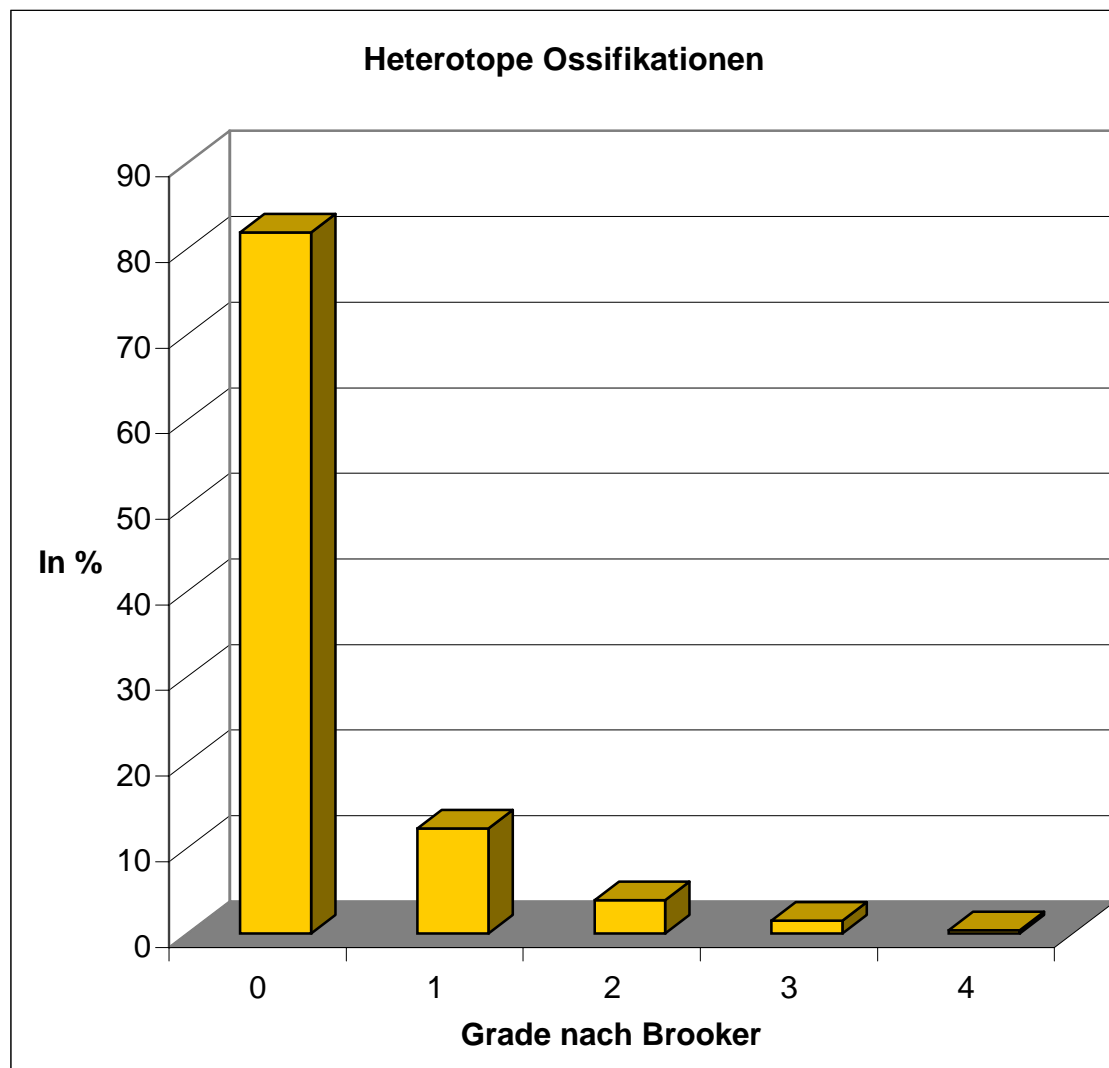
Der χ^2 -Test wurde benutzt, um signifikante Abweichungen zwischen klassifizierten Variablen festzustellen. Als Signifikanzniveau wurde in allen Tests $p < 0,05$ festgelegt. Zur Korrelation der einzelnen Parameter wurde der Spearman Rang Test verwendet. Die multivariate Analyse wurde mit Hilfe des MANOVA-Programms (Statistica Version 5,5) angefertigt. Eine schrittweise logistische Regression wurde durchgeführt.

4. Ergebnisse

81,9% der Patienten bekamen keine Ossifikationen, 18,1% (84/462 Patienten) erlitten insgesamt heterotope Ossifikationen.

Die einzelnen Brookergrade waren dabei wie folgt verteilt:

- Brooker Grad 1: 12,3% (n=57)
- Brooker Grad 2: 3,9% (n=18)
- Brooker Grad 3: 1,5% (n=7)
- Brooker Grad 4: 0,4% (n=2)



4.1 Präoperative Faktoren

Von den untersuchten präoperativen Faktoren waren die folgenden statistisch signifikant:

- Geschlecht
- Körpergröße
- Höhergradige Coxarthrose
- Vorherige ipsi- und kontralaterale heterotope Ossifikation

Geschlecht

Die Inzidenz heterotoper Ossifikationen insgesamt lag bei den Männern mit 21,7% höher als bei den Frauen mit 14,5%. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,03$). Zudem bekamen nur Männer Ossifikationen Grad 3 und 4 nach Brooker (3,0% bzw. 0,8%), während dies bei den untersuchten Frauen nicht auftrat.

		Grad 0		Grad 1-4		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		p-Wert univariat
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Geschlecht	Männer	184	78,3	51	21,7	34	14,5	8	3,4	7	3,0	2	0,8	p= 0,03
	Frauen	194	85,5	33	14,5	23	10,1	10	4,4	0	0	0	0	

Körpergröße

Patienten mit einer Körpergröße von unter 170 cm bildeten statistisch signifikant weniger heterotope Ossifikationen als Patienten, die größer waren (Brooker Grad 1 - 4: 14,6% versus 23,3%, $p= 0,02$).

Dies galt auch für die klinisch relevanten Ossifikationsgrade (Brooker Grad 3 und 4). Während in der Gruppe der Patienten, die kleiner als 170 cm waren, nur in 2 Fällen (0,8%) eine Ossifikation dritten Grades auftrat und kein Patient eine Ossifikation vierten Grades nach Brooker bekam, so beobachtete man in der Gruppe mit den Patienten über 170 cm bei 5 Patienten (2,5%) eine Ossifikation Grad 3 und bei 2 Patienten eine Ossifikation Grad 4 (1,0%).

		Grad 0		Grad1 - 4		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		p-Wert univariat
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Körpergröße	<170cm	223	85,4	38	14,6	25	9,6	11	4,2	2	0,8	0	0	p= 0,02
	>170cm	151	76,7	46	23,3	32	16,2	7	3,6	5	2,5	2	1,0	

Coxarthrosegrade

Patienten mit Coxarthrose Grad 1 und 2 nach Kellgren bekamen nur Ossifikationen Grad 1 und 2 nach Brooker, während Patienten mit deutlichen Veränderungen am Hüftgelenk (Coxarthrose Grad 3 und 4 nach Kellgren) auch in 4 Fällen Ossifikationen Grad 3 (1,3%) und in einem Fall Grad 4 (0,3%) bekamen. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant (p= 0,03).

		Grad 0		Grad1 - 4		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		p-Wert univariat
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hypertrophe Osteoarthritis	Kellgren 1/2	68	80,9	16	19,1	13	15,5	3	3,6	0	0	0	0	p= 0,03
	Kellgren 3/4	243	81,3	56	18,7	37	12,4	14	4,7	4	1,3	1	0,3	

Ipsi- und kontralaterale Ossifikationen

Patienten, die bereits vor der Operation an Verknöcherungen litten, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, wieder an diesen zu erkranken, als diejenigen Patienten, für die dies nicht zutraf.

So bekamen Patienten mit ipsilateralen Ossifikationen in 33,3 % eine erneute Ossifikation, während Patienten ohne diese Diagnose nur in 8,3% an einer Ossifikation erkrankten (p=0,02).

Patienten, die vor der Operation an einer kontralateralen Ossifikation litten, bekamen in 21,5 % der Fälle eine erneute Verknöcherung, bei dem Kollektiv ohne vorherige Ossifikationen der Gegenseite waren es nur 9,9% (p<0,01).

		Grad 0		Grad1 - 4		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		p-Wert univariat
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Vorherige ipsilat. HO	Nein	22	91,7	2	8,3	2	8,3	0	0	0	0	0	0	p= 0,02
	Ja	10	66,7	5	33,3	1	6,7	2	13,3	2	13,3	0	0	
Vorherige kontralat. HO	Nein	64	90,1	7	9,9	4	5,6	2	2,8	1	1,4	0	0	p< 0,01
	Ja	22	78,5	6	21,5	4	14,3	1	3,6	1	3,6	0	0	

Die weiteren untersuchten präoperativen Faktoren erwiesen sich alle nicht als statistisch signifikant. Im einzelnen handelt es sich um folgende Parameter:

- Alter
- Gewicht bzw. Übergewicht
- Prothesenwechsel
- Entfernung HO
- Zeitintervall Bestrahlung – Operation

Für keine diese Faktoren konnten wir einen Einfluss auf die Entstehung und den Schweregrad einer ektopen Ossifikation nachweisen.

4.2 Operative Faktoren

Von den untersuchten intraoperativen Faktoren war nur die Größe der Schaftkomponente statistisch signifikant. Im Vergleich zeigt sich, dass in der Gruppe mit den kleineren Schaftprothesen (Größe 1 - 4) in 15,1% (38/251), in der Gruppe mit den größeren Prothesen (Größe 5 - 7) aber in 23,7% (40/169) eine heterotop Ossifikation auftrat. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p=0,03$).

Betrachtet man nur die klinisch relevanten Brooker Grade 3 und 4, so stellt man außerdem fest, dass in der Gruppe mit den größeren Prothesen in 4 Fällen eine Ossifikation Grad 3 und in 2 Fällen eine Ossifikation Grad 4 beobachtet wurde. Im Vergleich dazu trat in der Gruppe mit den kleineren Prothesen nur in drei Fällen eine Verknöcherung Grad 3 auf, eine Grad 4-Ossifikation war nicht vorhanden.

Die Größe der Pfanne hatte keinen Einfluss auf die Entstehung einer heterotopen Ossifikation.

		Grad 0		Grad1 - 4		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		p-Wert univariat
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Schaftgröße	Gr. 1 - 4	213	84,9	38	15,1	26	10,4	9	3,5	3	1,2	0	0	p= 0,03
	Gr. 5- 7	129	76,3	40	23,7	26	15,3	8	4,7	4	2,4	2	1,2	

Die anderen untersuchten Parameter zeigten in der statistischen Analyse keine Signifikanz. Im einzelnen handelte es sich um:

- Operationsdauer
- Mittlerer Blutverlust
- Blutgabe (Eigenblut, Cellsaver, Erythrozytenkonzentrat)
- Intraoperative Spülung
- Anzahl der Redondrainagen
- Antibiose (Standard oder andere)

4.3 Postoperative Faktoren

NSAR und Schmerzmittel

Die zusätzliche postoperative Gabe von Diclofenac innerhalb der ersten sieben Tage nach der Operation wurde in 50 mg Schritten erfasst. Hierbei konnten wir einen signifikanten Einfluss dieser Medikamentengruppe auf die Entstehung heterotoper Ossifikationen nachweisen. Die Schwellendosis lag bei 300 mg Diclofenac.

Unterhalb dieser Dosis bekamen Patienten mit und ohne eine zusätzliche Therapie mit NSAR in vergleichbarer Rate heterotope Ossifikationen (22,2% versus 21,1%). Eine statistisch signifikanter Unterschied war nicht nachweisbar.

Lag die Gesamtdosis jedoch über 300 mg Diclofenac, so zeigte sich eine signifikante Reduzierung der Ossifikationsrate. Die Inzidenz an heterotopen Ossifikationen beträgt in der Gruppe über 300 mg Diclofenac 6,6%. Dies stellt eine deutliche Verminderung gegenüber der unbehandelten Gruppe mit 21,6% dar ($p < 0,01$).

Erhöht man die Dosis auf 600 mg in der ersten Woche, kam es zu keiner signifikanten Reduktion der Ossifikationsrate. Die ausschließliche oder zusätzliche Gabe von anderen Schmerzmitteln wie Metamizol oder Tramal hatte auf das Ergebnis keinen Einfluss.

		Grad 0		Grad1 - 4		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		p-Wert univariat
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Diclofenac	0mg	86	78,9	23	21,1	14	12,8	5	4,6	3	2,8	1	0,9	p < 0,01
	≤300mg	196	77,8	56	22,2	39	15,5	12	4,7	4	1,6	1	0,4	
	300- 600mg	33	91,7	3	8,3	2	5,5	1	2,8	0	0	0	0	
	>600mg	63	96,9	2	3,1	0	0	0	0	0	0	0	0	

Postoperative Nebenwirkungen

Die von uns untersuchten Nebenwirkungen, die nach der Operation auftraten, hatten alle keinen Einfluss auf die Ausbildung von heterotopen Ossifikationen. Im einzelnen überprüften wir folgende Parameter:

- Schwellung im Wundgebiet
- Bildung und eventuelle operative Entfernung eines Hämatoms
- Implantatinfektion
- Wundheilungsstörungen

Eine Schwellung war in 56,7% (262/462) zu beobachten, eine Hämatombildung in 30,3% (140/462) festzustellen, welche in 4 Fällen operativ entfernt werden mussten. Eine Nonunion einer Trochantertomie wurde hingegen nicht beobachtet. Ebenso wenig trat eine tiefe Beinvenenthrombose auf. Auch eine Sepsis wurde bei den untersuchten Patienten nicht festgestellt, hingegen kam es in zwei Fällen zu einer Implantatinfektion und in drei Fällen zu Wundheilungsstörungen.

Postoperative Antibiotikatherapie

Postoperative Gabe eines Antibiotikums war in 89 Fällen (19,3%) erforderlich. Eine Auswirkung auf die spätere Bildung einer ektopen Ossifikation ließ sich aber nicht nachweisen.

Postoperative Schmerzen

Bei der routinemäßigen Nachsorge nach drei Monaten klagten noch 15,1% der Patienten über persistierende Schmerzen im Hüftgelenk und in der umgebenden Muskulatur. Eine Korrelation zu heterotopen Ossifikationen zeigte sich jedoch nicht.

Hüftgelenksbeweglichkeit

Bei einer Subgruppe der untersuchten Patienten (345/416) konnten wir die Hüftgelenksbeweglichkeit dokumentieren. Hierzu wurden sowohl die präoperativen als auch die postoperativen Werte für Flexion, Außen- und Innenrotation sowie Ad- und Abduktion notiert.

Einen Überblick über die erhaltenen Werte zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 13: Hüftgelenksbeweglichkeit

	Grad	Normalwert (89)
Präoperative Beweglichkeit		
Flexion	83,6	130 - 140
Außenrotation	9,2	40 - 50
Innenrotation	3,1	30 - 40
Abduktion	12,1	30 - 45
Adduktion	8,4	20 - 30
Postoperative Hüftgelenksbeweglichkeit		
Flexion	88,6	130 - 140
Außenrotation	18,6	40 - 50
Innenrotation	8,1	30 - 40
Abduktion	23,2	30 - 45
Adduktion	15,1	20 - 30

Die **Flexion** verbesserte sich bei Patienten ohne (Brooker Grad 0) oder mit geringgradigen Ossifikationen (Brookergrade 1 und 2) um etwa sechs beziehungsweise neun Grad. Dies war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Bei den Patienten mit höhergradigen Ossifikationen (Brooker Grad 3 und 4) konnte die Flexion nur um ein knappes Grad verbessert werden, was signifikant weniger als bei den oben genannten Gruppen war ($p < 0,05$).

Auch bei der **Außenrotation** erzielten die Gruppen mit Brookergraden 0 und 1/ 2 signifikant bessere Ergebnisse als diejenigen Patienten mit Brookergraden 3/ 4.

Einen signifikanten Unterschied in der Beweglichkeit konnte auch bezüglich der **Innenrotation** festgestellt werden. Patienten ohne Verknöcherungen hatten nach der Operation eine verbesserte Beweglichkeit um $7,9^\circ$, Patienten mit geringgradigen Verknöcherungen um $7,0^\circ$. Patienten, die an einer hochgradigen Ossifikation erkrankt waren, konnten eine lediglich um $2,0^\circ$ verbesserte Innenrotation erreichen.

Die **Abduktion** der Patienten mit Brooker Graden 0 - 2 stieg jeweils signifikant ($p < 0,05$), diejenigen mit Brooker Graden 3 und 4 hingegen konnten postoperativ keine eindeutige verbesserte Abduktion erreichen ($p > 0,05$).

Die **Adduktion** stieg bei allen Patientengruppen um circa 7° , was jedoch nur für die Patienten ohne und mit geringgradigen Ossifikationen eine Verbesserung darstellte. Für Patienten mit höhergradigen Ossifikationen war dieser Unterschied nicht signifikant. Einen Überblick über die einzelnen Daten liefert die folgende Tabelle.

	Ossifikationsgrad nach Brooker					
	0		1/ 2		3/ 4	
	Prä OP	Post OP	Prä OP	Post OP	Prä OP	Post OP
Flexion	83,4	89,9	81,2	90,1	85,0	85,8
Außenrotation	9,3	18,0	8,9	18,5	11,7	19,2
Innenrotation	3,3	11,3	2,1	9,1	2,0	4,0
Abduktion	11,8	24,0	11,9	23,9	15,0	21,6
Adduktion	8,2	14,4	8,1	15,0	8,3	15,8

4.4 Multivariate Analyse

Bei der Durchführung einer multivariaten Analyse ließen sich zum Teil voneinander abhängige Variablen feststellen. Es handelt sich im einzelnen um die Variablen Geschlecht, Körpergröße und Größe der Schaftprothese.

Es zeigte sich hierbei eine Korrelation wie folgt:

- Prothesengröße und Körpergröße ($r = 0,38$, $p < 0,01$)
- Prothesengröße und Geschlecht ($r = 0,33$, $p < 0,01$)
- Körpergröße und Geschlecht ($r = 0,59$, $p < 0,01$)

In der schrittweisen multivariaten Analyse hatte nur die Größe der Schaftkomponente der Prothese einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung heterotoper Ossifikationen ($p = 0,04$).

Vorherige ipsi- oder kontralaterale heterotope Ossifikationen und über 300 mg Diclofenac in der ersten postoperativen Woche waren in der multivariaten Analyse unabhängige Faktoren, die einen Einfluss auf die Entstehung von heterotopen Ossifikationen hatten.

Einen Überblick über die multivariate Analyse bietet die folgende Tabelle.

Tabelle 15: Heterotope Ossifikationen (HO) nach Brooker in Abhängigkeit von Risikofaktoren - Multivariate Analyse

		Grad 0		Grad1-4		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		p-Wert univariat	p-Wert multivariat
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Schaftgröße	Gr. 1 - 4	213	84,9	38	15,1	26	10,4	9	3,5	3	1,2	0	0	p= 0,03	p= 0,04
	Gr. 5 - 7	129	76,3	40	23,7	26	15,3	8	4,7	4	2,4	2	1,2		
Vorherige ipsilat. HO	Nein	22	91,7	2	8,3	2	8,3	0	0	0	0	0	0	p= 0,02	p< 0,01
	Ja	10	66,7	5	33,3	1	6,7	2	13,3	2	13,3	0	0		
Vorherige kontralat. HO	Nein	64	90,1	7	9,9	4	5,6	2	2,8	1	1,4	0	0	p< 0,01	p< 0,01
	Ja	22	78,5	6	21,5	4	14,3	1	3,6	1	3,6	0	0		
Diclofenac	0mg	86	78,9	23	21,1	14	12,8	5	4,6	3	2,8	1	0,9	p< 0,01	p< 0,01
	≤300mg	196	77,8	56	22,2	39	15,5	12	4,7	4	1,6	1	0,4		
	300- 600mg	33	91,7	3	8,3	2	5,5	1	2,8	0	0	0	0		
	>600mg	63	96,9	2	3,1	0	0	0	0	0	0	0	0		

5. Diskussion

Die Implantation einer Hüftgelenksendoprothese ist eine der häufigsten am Bewegungsapparat vorgenommenen Operationen in Deutschland. Laut Angabe der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung sind alleine im Jahr 2002 etwa 108 000 Eingriffe dieser Art durchgeführt worden (15). Somit stellen die ektopen Ossifikationen neben den eigentlichen operativen Risiken wie Infektionen und Lockerungen der Prothese eine entscheidende postoperative Komplikation der Implantation eines künstlichen Hüftgelenks dar (5, 11, 48).

In der Literatur schwankt die **Inzidenz** heterotoper Ossifikationen (Brooker Grade 1 - 4) nach Totalendoprothesen des Hüftgelenks zwischen 8 und 90% (27, 87, 112, 117). Diese große Schwankungsbreite ist durch das unterschiedliche Risikoprofil der untersuchten Patientenkollektive bedingt, in das verschiedene Risikofaktoren mit einfließen. Die Gesamtrate an heterotopen Ossifikationen lag in unserer Studie bei 18,1%. Somit erzielten wir im Vergleich mit anderen Untersuchungen eine relativ geringe Ossifikationsrate.

Höhergradige Formen der Ossifikationen beeinträchtigen die Patienten vor allem durch persistierende Schmerzen und Bewegungseinschränkung des neuen Gelenks. Es kann sogar eine vollständige Ankylose des Hüftgelenks auftreten, so dass der Erfolg der Operation in Frage gestellt wird. Etwa ein bis dreißig Prozent der Patienten sind hiervon betroffen (8, 23, 43). In der vorliegenden Studie lag der Anteil an schweren Ossifikationen bei 4,6%. Da dieser operativer Eingriff in Deutschland so häufig durchgeführt wird, ist daher ein erheblicher Anteil der Patienten betroffen. Zudem lassen sich einmal entstandene Ossifikationen nur durch eine erneute Operation beseitigen, andere Therapieversuche wie medikamentöse oder strahlentherapeutische Behandlungen schlugen fehl (30, 39, 55). Durch die fehlenden Behandlungsmöglichkeiten bei bereits bestehenden Ossifikationen und durch die beschriebenen Komplikationen für die Patienten kommt der **Prophylaxe** somit eine entscheidende Rolle zu.

Die **Pathogenese** der heterotopen Ossifikation ist bislang noch Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Man vermutet, dass ubiquitär im Muskelgewebe vorhandene pluripotente Stammzellen sich aufgrund des operativen Traumas zu Osteoblasten differenzieren und die Knochengrundsubstanz, das Osteoid, bilden. In der Folge kommt es zu einer Mineralisierung des Osteoids. Seit 1965 hat man den Proteinkomplex identifiziert, der die Differenzierung der pluripotenten Mesenchymzellen zu Osteoblasten auslöst. Man bezeichnet ihn als Bone Morphogenetic Protein (BMP) (129). Heute hält man die postoperative Entzündungsreaktion für den Auslöser, der zur Freisetzung des BMPs führt (96).

Der Differenzierungsvorgang der mesenchymalen Vorläuferzellen im periartikulären Gewebe beginnt unmittelbar nach dem Reiz durch das operative Trauma. Nach 32 - 48 Stunden wird ein Maximum erreicht. Drei bis sechs Wochen später sind erste Anzeichen der heterotopen Ossifikationen im Röntgenbild sichtbar. Die Ausreifung der Ossifikation dauert zwischen drei und zwölf Monaten (67, 99, 102). Im Anfangsstadium zeigt das Röntgenbild charakteristischerweise noch eine wolkige Struktur, nach der Ausreifung der Verknöcherung lassen sich trabekuläre Strukturen abgrenzen, die aufgrund der fehlenden Belastung aber keine Anordnung erkennen lassen (28).

Man versuchte die Entstehung von Ossifikationen durch verschiedene Methoden zu verhindern. Ein Therapieansatz stellte die Verabreichung von **Diphosphonaten** da (5, 25, 73, 102, 103). EHDP wirkt durch die Verhinderung der Mineralisation des Osteoids (53, 86), andere Stadien der Knochenentstehung werden nicht beeinträchtigt (4, 9, 28). Da man von einer durchschnittlichen Ausreifung der heterotopen Ossifikation erst nach vier bis sechs Monaten ausgehen kann, hängt die Wirkung des Medikaments von einer langen Applikationsdauer ab (6, 32, 37, 47). Durch diese lange Therapiedauer treten allerdings auch viele Nebenwirkungen auf; unter anderem wurden die Ausbildung einer Rachitis und Osteomalazie dokumentiert (36, 43, 49, 74). Da man aber vor allem feststellen musste, dass es nach Absetzen des Medikaments in den meisten Fällen zur Ausbildung einer Ossifikation kam, findet diese Therapieform heute keine Anwendung mehr (30, 52, 55, 74, 119).

Die entscheidende Wirkung der **nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)** im Hinblick auf die Prophylaxe von ektopen Ossifikationen beruht wahrscheinlich auf ihrer entzündungshemmenden Komponente (33, 53, 95, 135, 139). Darüber hinaus soll eine Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen durch Indomethacin verhindert werden können (58, 95, 115, 120).

Seit der Studie von Dahl 1974 wurden verschiedene Medikamente und Therapieschemata untersucht. Die meiste Erfahrung hat man mit Ibuprofen und Indomethacin gemacht (4, 11, 22, 25), doch auch Naproxen (34, 119, 131) und Diclofenac (48, 62, 115, 125) fanden Verwendung. Auch Acetylsalicylsäure wurde in einigen Studien eingesetzt. Allerdings sind die Ergebnisse hierbei sehr widersprüchlich. Während einige Studien durchaus eine verminderte Ossifikationsrate nach der Verabreichung dieser Substanz feststellten (30, 59), konnte dies von anderen Autoren nicht bestätigt werden (23, 61, 88).

Nachdem man anfangs bei der Therapie mit NSAR noch eine sechswöchige Behandlungsdauer für notwendig hielt (53, 100, 130, 131, 135), konnte der Behandlungszeitraum kontinuierlich verringert werden. Heute wird eine Therapiedauer von einer Woche als ausreichend angesehen (63, 70, 138). Eine Verabreichung über nur wenige Tage führte hingegen zu signifikant höheren Ossifikationsraten (22, 42, 130).

Coventry und Scanlon berichteten Anfang der achtziger Jahre als erste über eine postoperative **Bestrahlung** zur Prophylaxe von heterotopen Ossifikationen (19). Die Wirkung scheint dabei nicht durch einen zytotoxischen Effekt wie bei der Tumorthherapie zustande zu kommen. Vielmehr vermindert die Radiatio die Fähigkeit der mesenchymalen Stammzellen, auf osteoinduktive Reize des Bone Morphogenetic Proteins (BMP) zu reagieren (65, 96).

In den letzten Jahren konnten sowohl Dosis als auch Fraktionierungen kontinuierlich reduziert werden. Während in der ersten Anwendung der Strahlentherapie eine Dosis von 20Gy über 10 Fraktionen verabreicht wurde (5, 9, 79), wird heute eine einmalige Bestrahlung mit 7Gy als ausreichend angesehen (62, 63, 69, 94).

Nachdem Dosis und Fraktionierungsschemata weitgehend minimiert worden waren, wandte man sich nun der Möglichkeit einer präoperativen Bestrahlung zu. Kantorowitz wies 1990 in einer tierexperimentellen Arbeit nach, dass die eine Stunde präoperativ durchgeführte Bestrahlung von Ratten ebenso effektiv war wie eine 2 Tage postoperativ erfolgte Behandlung (49). Seit dieser Studie sind diese Ergebnisse durch verschiedene klinische Arbeiten bestätigt worden. Fast alle Autoren verwendeten dabei eine Dosis von 7 oder 8Gy präoperativ. Hiermit lagen die Ossifikationsraten im Durchschnitt bei 18 bis 48% (39, 64, 77). In einer multizentrischen Studie dokumentierte Seegenschmiedt bei einer Bestrahlung innerhalb von acht Stunden präoperativ eine Ossifikationsrate von 8,7%, bei einer Therapie von mehr als acht Stunden präoperativ erhielt er hingegen eine Ossifikationsrate von 20,6% (113).

Betrachtet man nun die Rate an heterotopen Ossifikationen in unserer Studie, so liegt sie für die Brookergrade 1 - 4 bei 18,1%. Klinisch relevante Brookergrade 3 und 4 verzeichneten wir in 4,6% der Fälle. Vergleicht man diese Zahlen nun mit den Ergebnissen postoperativer Bestrahlungsregimes, so zeigt sich eine vergleichbare Effektivität der präoperativen Radiatio. So erhielt Pellegrini in seiner 1996 veröffentlichten Studie eine Gesamtrate an heterotopen Ossifikationen von 27%, die Rate an Ossifikationen Grad 3 und 4 nach Brooker lag bei 10% (94). Gregoritch verzeichnete in seiner untersuchten Patientengruppe Ossifikationsraten von 28% (Brooker 1 - 4) beziehungsweise von 5% (Brookergrade 3 - 4) (39). In der Studie von Healy wurden in 10% der Fälle das Auftreten von heterotopen Ossifikationen dokumentiert, davon in 3% Ossifikationen Grad 3 und 4. (41). Somit erweist sich im retrospektiven Vergleich die einmalige präoperative Radiatio mit 7Gy als genauso effektiv wie eine einmalige postoperative Bestrahlung.

Eine präoperativ durchgeführte Radiatio bietet gegenüber der herkömmlichen Methode mehrere Vorteile: Der Patient ist noch mobil, hat keine Schmerzen und die Gefahr postoperativer Komplikationen wie Luxationen ist nicht gegeben. Durch den Transport im Taxi anstelle des Krankenwagens können erhebliche Kosten eingespart werden (39, 94, 109).

Neben der Dosis war vor allem das **Zeitintervall** zwischen Bestrahlung und Operation von Interesse. Nachdem einige Autoren mit einer innerhalb von vier Stunden präoperativ durchgeführten Radiatio gute Ergebnisse erzielt hatten (39, 50, 111), zeigten auch längere Intervalle von sechs bis acht Stunden eine gute Ossifikationsprophylaxe (94, 113). Die Ausweitung der Zeitspanne ist besonders für diejenigen Kliniken von Interesse, die wie wir eine erhebliche räumliche Distanz zwischen der orthopädischen und der strahlentherapeutischen Einrichtung haben. Dadurch ergeben sich logistische und organisatorische Probleme aufgrund der Planungssituation einer Operation am Morgen.

Aus diesem Grund verabreichte Lonardi in seiner Untersuchung eine Ossifikationsprophylaxe mit 7,5Gy bereits am Vorabend der geplanten Operation, also 16 Stunden präoperativ, und konnte ebenfalls eine signifikante Reduzierung an heterotopen Ossifikationen nachweisen. Nur in 4% der Fälle kam es zu Verknöcherungen, zudem traten nur Brooker Grade eins und zwei auf (76). Langzeituntersuchungen seiner Patienten zeigten jedoch einen Anstieg der Ossifikationsrate auf 18% (77). Somit erzielten wir bei einem vergleichbaren Zeitraum und bei gleicher Dosis ähnliche Ossifikationsraten. Auch in unserer Studie lag der Zeitraum der Bestrahlung am Vorabend der Operation, was eine durchschnittliche Zeitspanne von 15,5h zwischen Radiatio und Operation bedeutete. Die Ergebnisse dieser Studie ist somit mit anderen präoperativ durchgeführten Regimen vergleichbar (39, 94, 111, 113).

Diese zum Teil starke Schwankungsbreite der Ossifikationsraten der einzelnen Studien sind durch die unterschiedlichen Gewichtung und Bewertung von **Risikofaktoren** bedingt. Präoperative, intraoperative und postoperative Faktoren spielen ebenso eine Rolle wie Patientencharakteristika und- selektion. Darüber hinaus wurden viele Risikofaktoren auch durch die Untersuchung von Patienten gewonnen, die keinerlei prophylaktische Therapie erhalten haben (24, 91); eine systemische Analyse von Risikofaktoren bei behandelten Patienten fehlt bislang.

Verschiedene Studien zeigten eine Korrelation zwischen der Inzidenz an heterotopen Ossifikationen und Alter, Gewicht und Geschlecht. In Bezug auf den Einfluss des Alters der Patienten finden sich widersprüchliche Angaben. Während die meisten Autoren von einem Zusammenhang von zunehmenden Alter und Ossifikationsrate ausgehen (35, 44, 73, 87), können andere Untersuchungen hingegen keine altersabhängige Entstehung nachweisen (24, 37, 80). Auch bezüglich des Körpergewichts finden sich keine eindeutigen Angaben. Eggli und auch Nollen konnten keinen Zusammenhang zwischen Gewicht beziehungsweise Übergewicht und heterotopen Ossifikationen feststellen (24, 91). Hingegen sind sich viele Autoren einig, dass das Geschlecht ein wichtiger Risikofaktor ist: Männer sind fast immer häufiger betroffen als Frauen. Die meisten Autoren gehen von einer doppelt so häufigen Erkrankung bei Männern aus (2, 24, 35). Toom konnte sogar eine bis zu viereinhalbfach höhere Prävalenz in seiner Studie belegen (126). Gierse hingegen konnte einen geschlechtsspezifischen Unterschied nicht bestätigen (37).

Unsere Daten zeigten für männliche Patienten eine Inzidenz an Ossifikationen, die um 6,9% höher lag als bei den Frauen dieser Studie. Zudem stellten wir fest, dass die Körpergröße einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von heterotopen Ossifikationen hatte. Patienten, die über 170 cm groß waren, bekamen auch in einem höheren Maß Ossifikationen als kleinere Patienten (Quote 7,9%). Dies war bislang in den uns vorliegenden Studien noch nicht festgestellt worden. Sowohl Geschlecht als auch Körpergröße waren in der univariaten Analyse statistisch signifikant. Hingegen konnten wir für die Parameter Alter, Gewicht und Übergewicht keinen Einfluss auf die Entstehung von Verknöcherungen nachweisen.

Bezüglich der Rolle intraoperativer Faktoren wie des Zugangsweges sind einige Autoren der Meinung, dass bei einem posterioren Zugang weniger Verknöcherungen auftreten (8, 87), andere Studien können dies jedoch nicht bestätigen (4, 39). Eggli ermittelte beim lateralen beziehungsweise anterolateralen Zugangsweg eine signifikant erhöhte Rate an heterotoper Ossifikation (24).

Auch der Einfluss der Prothesenart auf die Ausbildung heterotoper Ossifikationen wurde untersucht. Während einige Untersucher zu dem Schluss kommen, dass bei zementierten Prothesen mit einer höheren Ossifikationsrate gerechnet werden muss (23, 91), konnten hingegen andere Autoren in ihren Arbeiten keinen Unterschied zwischen diesen beiden Prothesenarten feststellen (24, 48, 97, 109). Alle Patienten, die in die Auswertung unserer Daten einbezogen wurden, wurden mit Hilfe des anterolateralen Zugangs und mit einer zementfreien Endoprothese versorgt. Daher können wir zu einem möglichen Unterschied zwischen zementierten und unzementierten Hüftendoprothesen sowie zwischen den verschiedenen Zugangswegen keine Aussage treffen. Wir fanden jedoch heraus, dass die Größe der Femurkomponente einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von ektopen Ossifikationen hatte. Patienten, die eine größere Prothese bekamen (Schaftgrößen 5 - 7), hatten eine um 6,8% höhere Ossifikationsrate als diejenigen Patienten, die kleinere Komponenten erhielten (Schaftgrößen 1 - 4). Der Einfluss des operativen Traumas auf das Knochen- und umgebende Weichteilgewebe wurde bereits beschrieben. So wird in vielen Studien die Ansicht vertreten, dass die Intensität und Dauer der Gewebetraumatisierung bei der Operation eine wichtige Rolle spielen. Die meisten Autoren sind der Meinung, dass das Operationsergebnis durch eine sorgfältige Operationstechnik und das Vermeiden von Knochensplittern im Gewebe durch großzügige Spülung verbessert werden kann (6, 25, 29, 39).

Maloney ist der Ansicht, dass eine verstärkte Ausdehnung des Femurschafts zu einem vermehrten Auftreten von Knochenspänen führt. Deshalb ist bei unzementierten Prothesen sowohl eine vermehrte Freisetzung von Knochendebris selbst als auch eine Verbreitung von Knochenmarksbestandteilen möglich, die bei der Verwendung von zementierten Prothesen durch den Zement in der Markhöhle des Femurs eingeschlossen werden. Patienten, die eine größere Prothese benötigen, müssen sich meist auch einer größeren Bohrung des Femurs unterziehen. Durch das so vermehrte Entstehen von Knochenbestandteilen und Anteilen des Knochenmarks kommt es zu einer erhöhten Stimulation von heterotopen Ossifikationen (79). In der multivariaten Analyse fanden wir eine Abhängigkeit der Variablen Geschlecht, Körpergröße und Prothesengröße. Nur für die Prothesengröße konnten wir eine Korrelation zu einer erhöhten Ossifikationsrate nachweisen, Geschlecht und Körpergröße verloren hingegen in der multivariaten

Analyse ihre Signifikanz. Dieses wichtige Ergebnis ist so noch nicht in der Literatur beschrieben worden. Bislang wurde alleine das männliche Geschlecht als Risikofaktor angesehen (2, 24, 33, 126), ein Einfluss der Körpergröße oder gar der Prothesengröße wurde bis jetzt noch nicht beschrieben. Unserer Ansicht nach gibt es einen Zusammenhang zwischen den einzelnen Komponenten. Da Männer im Durchschnitt meist größer als Frauen sind, benötigen sie auch eine größere Prothese. Bei den unzementierten Prothesen fallen somit mehr Knochenspäne an. Ob dies möglicherweise das vermehrte Auftreten von Verknöcherungen bei Männern erklärt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Im Hinblick auf andere intraoperative Variablen, deren Einfluss auf die Entstehung von Ossifikationen nach wie vor umstritten ist, konnten wir hingegen keine statistische Signifikanz nachweisen. Dies gilt für die Parameter Blutverlust (37, 44, 91), Operationsdauer (11, 14, 24, 43), intraoperative Spülmenge und intraoperativ verabreichte Antibiotika.

Die Entwicklung heterotoper Ossifikationen bei vorherigen ipsi- oder kontralateralen Eingriffen an der Hüfte ist ein wichtiger Risikofaktor für eine erneute Entstehung von Verknöcherungen. In der Studie von Nollen bekamen Patienten, die bei einer zuvor durchgeführten Hüftoperation der kontralateralen Seite eine Ossifikation entwickelt hatten, in 82% bei der nun erfolgten Operation der Gegenseite ebenfalls eine Ossifikation (91). Auch andere Autoren wiesen eine erhöhte Verknöcherungsrate bei vorheriger ipsi- oder kontralateraler Ossifikation nach (24, 74, 115). Seegenschmiedt beschreibt eine höhere Ossifikationsrate bei präoperativer Bestrahlung in dieser Risikogruppe (111). Auch Alberti beziffert das Risiko für ein erneutes Auftreten von Verknöcherungen bei vorherigen Ossifikationen mit 90 bis 100% (2), Bremen- Kühne geht von einem erneuten Auftreten von Ossifikationen in 90% der Fälle aus (11).

Wir fanden in dem von uns untersuchten Patientengut eine dreifach höhere Inzidenz heterotoper Ossifikationen nach vorheriger ipsi- oder kontralateraler Verknöcherung. Patienten, die bereits zuvor an der selben Hüfte eine Ossifikation bekamen, litten in 33,3% der Fälle bei einem erneuten Eingriff wieder an Ossifikationen. Patienten ohne

ipsilaterale Ossifikationen erkrankten hingegen nur in 8,3%. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei vorheriger kontralateralen Verknöcherungen: Hier traten in 21,5% der Fälle erneute Ossifikationen auf, bei Patienten ohne derartiger Probleme der Gegenseite wurden nur in 9,9% der Fälle Verknöcherungen beobachtet. Diese Unterschiede waren sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse statistisch signifikant. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch Seegenschmiedt. In seiner Studie stellte er bei einem direkten Vergleich der Wirksamkeit von prä- und postoperativer Bestrahlung ein signifikant schlechteres Abschneiden bei denjenigen Patienten fest, die bei vorherigen höhergradigen ipsi- oder kontralateralen Ossifikationen (Brookergrade 3 und 4) präoperativ bestrahlt wurden. So empfahl er, diese spezielle Gruppe weiterhin postoperativ zu behandeln. Mit dieser Methode könnten sowohl die ortständigen als auch die durch das Operationstrauma selbst entstandenen Osteoprogenitorzellen erfasst werden (111). Er empfahl eine mehrfach postoperative Radiatio oder eine einfache Applikation ionisierender Strahlen in Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Aufgrund unserer Ergebnisse schließen wir uns dieser Meinung an und bevorzugen bei dieser Risikogruppe eine postoperative Radiatio.

Neben vorherigen ipsi- beziehungsweise kontralateralen Ossifikationen erwies sich auch die hypertrophe Coxarthrose als wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung von ektopen Ossifikationen. Dies wird übereinstimmend auch von anderen Autoren beschrieben (75, 91, 117). Pellegrini verzeichnete in seiner Studie eine Zunahme der Ossifikation in sieben von elf Fällen in dieser Risikogruppe (93). Auch wir stellten fest, dass Patienten mit starken arthrotischen Veränderungen am Hüftgelenk (Coxarthrosegrade 3 und 4 nach Kellgren) schwere Ossifikationen (Grad 3 und 4 nach Brooker) bekamen (5/243), während dies bei Patienten mit nur geringen Veränderungen an der Hüfte (Kellgren Grad 1 und 2) nicht auftrat (0/68). Dieser Unterschied war sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse statistisch signifikant.

Wie bereits beschrieben ist der prophylaktische Effekt der NSAR durch zahlreiche Studien nachgewiesen worden. Dies gilt vorwiegend aber bei der alleinigen Prophylaxe durch Medikamente (48, 82, 95, 119, 120, 139). Über eine Verwendung zusätzlich zur Radiatio liegen jedoch nur wenig Daten vor. Viele Studien berichten nichts von einer

eventuellen Einnahme von NSAR (5, 6, 9, 43, 49, 72), andere Arbeiten beschreiben zwar eine Verabreichung derartiger Medikamente, aber genaue Angaben von Dosis und Dauer der Applikation fehlen (10, 109, 111). Einige Forscher schlossen Patienten, die zum Teil in Selbstmedikation nichtsteroidale Antirheumatika genommen hatten, rigoros aus der strahlentherapeutisch behandelten Gruppe aus (11, 14) oder untersagten die Einnahme in einem Zeitraum von sechs Monaten postoperativ (29, 39, 80, 94). In einigen Studien wurden zur Schmerztherapie bewusst andere Medikamentengruppen eingesetzt, die keinen Einfluss auf die prophylaktische Bestrahlung haben sollen (52, 53, 76).

Nur wenige Autoren berichten über eine zusätzliche Verabreichung von NSAR. Während in einigen Untersuchungen kein signifikanter Einfluss einer medikamentösen Zusatztherapie auf die Ossifikationsrate festgestellt werden konnte (17, 38, 103, 105), kommen andere Studien zu einem anderen Ergebnis. Zur Prophylaxe von Ossifikationen bei Patienten mit einer Acetabulumfraktur verabreichten Moed et al. eine Kombinationstherapie aus vierwöchiger Gabe von Indomethacin und einer Bestrahlung von 3 x 4Gy oder 1 x 7Gy postoperativ und erzielten damit gute Ergebnisse. Nur in 19% traten Ossifikationen auf, die zudem nur Verknöcherungen Grad 1 nach Brooker darstellten (84). In der Arbeit von Seegenschmiedt nahmen fast die Hälfte der untersuchten Patienten zusätzlich nichtsteroidale Antirheumatika in therapeutischer Dosis ein. In einem direkten Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Zusatzmedikation zeigte sich, dass Patienten mit Radiatio und Einnahme von NSAR über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen in 3,3%, Patienten mit alleiniger Bestrahlung aber in 12% heterotope Ossifikationen bekamen. Dies konnte sowohl bei der Applikation von 20Gy als auch bei der Gabe von 10Gy nachgewiesen werden, in der Gruppe mit niedriger Strahlendosis waren die Ergebnisse statistisch signifikant (108).

Wir dokumentierten in unserer Studie sowohl die Verabreichung von NSAR als auch von anderen Schmerzmedikationen innerhalb der ersten sieben Tage postoperativ. Dabei zeigten sich bei Patienten ohne oder mit einer Dosis von Diclofenac unter 300 mg ähnliche Ossifikationsraten (21,1% beziehungsweise 22,2%). Bei einer Gabe von mehr

als 300 mg Diclofenac in der ersten Woche postoperativ zeigte sich jedoch eine signifikante Reduzierung der Ossifikationsrate auf unter 10%. Bei einer Dosissteigerung auf 600 mg oder mehr konnte keine weitere signifikante Verminderung der Verknöcherungsrate erreicht werden.

Eine prophylaktische Wirkung von Diclofenac ist zwar in der Literatur schon beschrieben worden, allerdings wurden die Medikamente auch über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen verabreicht. Hierbei wurden Ossifikationsraten von 11 bis 23% verzeichnet (48, 64, 115). Eine alleinige Kurzzeittherapie mit NSAR über drei bis fünf Tage ist hingegen nicht effektiv und resultierte in Ossifikationsraten von 40 bis 74 Prozent (22, 42, 70, 130). Durch die Kombination einer einmaligen präoperativen Bestrahlung mit 7Gy und einer Kurzzeittherapie mit Indomethacin über eine Woche erzielten wir in unserer Studie eine Ossifikationsrate von 6,6%. Da wir kein randomisiertes Studiendesign verwendeten, um die Effektivität einer alleinigen Strahlentherapie der Kombinationstherapie mit NSAR gegenüberzustellen, müssen die auf unseren Beobachtungen basierenden Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden. Dennoch bleibt festzustellen, dass eine zusätzliche Therapie mit Diclofenac über 300 mg sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse eine statistische Signifikanz aufweist.

Bei der Therapie mit NSAR sind jedoch vor allem die **gastrointestinalen Nebenwirkungen** problematisch, die je nach Altersgruppe in 25 bis 40% auftreten (28). In den oben angeführten Studien, die mit Diclofenac durchgeführt wurden, musste die Therapie aufgrund derartiger Probleme bei 6 bis 14% der Patienten abgebrochen werden (48, 64, 115, 125). Aufgrund der Beschwerden, die durch die degenerativ veränderte Hüfte verursacht werden, ist die Einnahme von NSAR zur Therapie der Schmerzen in diesem Patientenkollektiv weit verbreitet (57). Daher ist die Zahl derjenigen mit bereits pathologischen Magen- oder Duodenalbefunden höher als allgemein angenommen (82). In einigen Fällen traten unter der Therapie sogar Ulzera und Hämatemesis auf (4, 35, 60, 125), aber auch andere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen und Bauchschmerzen wurden beobachtet (34, 53, 61, 95, 131, 138). Man schätzt, dass die Behandlung deshalb bei 10 - 38% Prozent der Patienten vorzeitig

abgebrochen werden muss (22, 37, 48, 75, 117, 121). In unserer Studie wurde die Gabe von NSAR postoperativ von den behandelnden Ärzten je nach Schmerzsituation der Patienten angeordnet. Nebenwirkungen gastrointestinaler Art traten in dem von uns untersuchten Kollektiv nicht auf.

Ein weiteres Problem bei der Verabreichung nichtsteroidaler Antirheumatika stellt der Einfluss auf das **Einwachsen der Prothese** in den Femurschaft beziehungsweise eine medikamentös verzögerte Frakturheilung dar, vor allem bei der Verwendung von zementfreien Implantaten. Tierexperimentelle Arbeiten kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen (3, 123). Klinische Studien konnten bislang ein verzögertes Einwachsen einer nichtzementierten Prothese nicht beweisen (11, 25, 53, 99). In dem von uns untersuchten Patientengut trat eine Nonunion einer Trochantertomie nicht auf.

An **lokalen Problemen** trat in 55,5% der Fälle eine Schwellung auf, eine Hämatombildung war in 29,7% zu beobachten. Diese Zahlen waren gegenüber nur operativ behandelten Patienten nicht erhöht. Dies belegen auch Daten aus anderen Studien (14, 53, 108). Darüber hinaus kam es in zwei Fällen zu einer Implantatinfektion und in drei Fällen zu Wundheilungsstörungen.

Dem möglichen Einfluss ionisierender Strahlen auf die **Fertilität** der Patienten wurde in unserer Studie durch den Einsatz von Blöcken zum Schutz genitaler und intrapelviner Strukturen Rechnung getragen. Zudem lag der Altersdurchschnitt der von uns untersuchten Patienten bei 67 Jahren. Dennoch wird als Vorsichtsmaßnahme bei der Behandlung von Männern und Frauen im fertilen Alter generell die medikamentöse Prophylaxe heterotoper Ossifikationen empfohlen.

Eine abschließende Beurteilung einer möglichen Gefahr einer **Carcinominduktion** durch ionisierende Strahlen zur Vorbeugung von Verknöcherungen ist sicherlich noch nicht möglich. Hierzu sind weder die Nachuntersuchungszeiträume unserer Studie noch diejenigen der anderen durchgeführten Untersuchungen ausreichend, da bei anderen Erkrankungen sehr lange Latenzzeiten (bis 27 Jahre) für die Induktion eines Zweitcarcinoms durch Radiatio nachgewiesen wurden (54, 101). Obwohl ein mögliches

Auftreten von **Leukämien** durch niedrige Dosen an ionisierenden Strahlen schon nach drei bis fünf Jahren beobachtet werden kann (79, 101, 122), sollte man jedoch zur Kenntnis nehmen, dass bei einer Bestrahlung der Hüfte nur sehr wenige Anteile von blutbildendem Knochenmark bestrahlt werden. Man sollte aber auch das meist höhere Alter des Patientenkollektivs, das mit einem Hüftgelenkersatzes versorgt wird, berücksichtigen. Daher scheinen die Vorteile einer prophylaktischen Bestrahlung das Risiko für eine Tumorinduktion nach langen Latenzzeiten zu überwiegen. In den bisher durchgeführten Arbeiten ist bislang noch über keinen Fall eines sekundären Malignoms nach prophylaktischer Bestrahlung einer Hüftgelenktotalendoprothese berichtet worden (75, 117).

Auch eine mögliche Beeinflussung der **Stabilität** einer unzementierten Prothese durch ionisierende Strahlen ist noch Gegenstand der Diskussion. Während tierexperimentelle Arbeiten eine vermindertes Einwachsen solcher Prothesen nachgewiesen haben (68, 136), zeigt sich bei klinischen Studien ein unterschiedliches Bild. In einigen Arbeiten wurde eine erhöhte Rate an Komplikationen bei durchgeführten Trochanterosteotomien beobachtet (6, 47, 53), was andere Autoren nicht bestätigen konnten (14, 50, 76, 109, 111). In unserer Studie wurde eine Nonunion einer Trochantertomie nicht festgestellt.

6. Zusammenfassung

Wir konnten in unserer Studie nachweisen, dass eine am Vortag der Operation durchgeführte Strahlentherapie eine effektive Prophylaxe heterotoper Ossifikationen bei der Implantation von Hüftgelenksendoprothesen darstellt. Eine am Vorabend des Eingriffs durchgeführte Bestrahlung führte im Vergleich zu historischen Daten postoperativ durchgeführter Einzelbestrahlungen weder zu einer Steigerung der Gesamtrate an Ossifikationen noch zu einer Erhöhung der klinisch relevanten Brookergrade 3 und 4. Die präoperative Strahlentherapie bietet bei gleicher Wirksamkeit gegenüber der postoperativen Applikation ionisierender Strahlen aber mehrere Vorteile wie eine erhöhte Mobilität der Patienten, weniger Schmerzen und eine verminderte Gefahr postoperativer Komplikationen.

Bei den von uns untersuchten Risikofaktoren stellten wir jedoch bei Patienten mit vorherigen ipsi- oder kontralateralen Ossifikationen eine signifikant höhere Inzidenz an Ossifikationen fest. Daher empfehlen wir bei dieser Risikogruppe eine postoperative Bestrahlung. Patienten mit schweren arthritischen Veränderungen an der Hüfte, die Grad 3 und 4 nach der Einteilung von Kellgren entsprechen, bekamen ebenfalls in einem signifikanten Ausmaß höhere Ossifikationen als Patienten mit nur leichten degenerativen Veränderungen. Der von uns festgestellte Einfluss der Prothesenschaftgröße auf die Entstehungsrate an ektopen Ossifikationen wurde in keiner der bisher vorliegenden Studien beschrieben.

Wir konnten belegen, dass eine zusätzliche medikamentöse Kurzzeittherapie mit Diclofenac innerhalb der ersten postoperativen Woche die Effektivität der Strahlentherapie bei der Prophylaxe von Ossifikationen signifikant verbesserte, wenn Dosen über 300 mg verabreicht wurden. Dies zeigte sich sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse. Da dieser Beobachtung aber kein randomisiertes Studiendesign zugrunde lag, können wir hierzu nur begrenzte Aussagen machen. Um die optimale Dosis und Dauer einer zusätzlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika festzulegen, sollten daher weitere randomisierte Studien durchgeführt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Abrahamsson SO, Ahlgren SA, Dahlström JA, Ohlin P, Stigsson
Ectopic bone after hip replacement. Excision and free fat transplants in 4 cases
Acta Orthopaedica scandinavica 55 (1984), S. 589-592
2. Alberti W, Krahl H, Quack G, Lör F, Pohl M
Strahlentherapie nach endoprothetischem Hüftgelenkersatz. Wirksame Prophylaxe periartikulärer Ossifikationen
Deutsches Ärzteblatt 92, Heft 17 (1995), S. 1236-1243
3. Allen H, Wase A, Bear WT
Indomethacin and aspirin, effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat
Acta Orthopaedica scandinavica 51 (1980) S. 595-600
4. Amstutz HC, Fowble VA, Schmalzried TP, Dorey FJ
Short-course Indomethacin prevents heterotopic ossification in a high risk population following total hip arthroplasty
The Journal of Arthroplasty, Volume 12, No 2 (1997), S. 126-132
5. Anthony P, Keys H, Evarts CM, Rubin P, Lush C
Prevention of heterotopic bone formation with early postoperative irradiation in high risk patients undergoing total hip arthroplasty: comparison of 10 Gy versus 20 Gy schedules
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 13 (3) (1987), S.365-369

6. Ayers DC, Evarts CM, Parkinson JR
The prevention of heterotopic ossification in high risk patients by low dose radiation and therapy after total hip arthroplasty
The Journal of Bone and Joint Surgery 68 A (1986), S 1423-1430
7. Baschkirzew NJ, Petrow NN
Beiträge zur freien Knochenüberpflanzung
Deutsche Zeitschrift Chirurgie 113 (1912), S. 498-531
8. Bischoff R, Dunlap J, Carpenter L, De Mouy E, Barrack R
Heterotopic ossification following uncemented total hip arthroplasty- effect of the operative approach
The Journal of Arthroplasty, Volume 9, No 6 (1994), S. 641-644
9. Blount LH, Thomas BJ, Tran L, Selch MT, Sylvester JE, Parker RG
Postoperative irradiation for the prevention of heterotopic bone – analysis of different dose schedules and shielding considerations
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 19 (1990), S.577-581
10. Braun K
Präoperative Radiatio zur Prophylaxe heterotoper Ossifikationen nach endoprothetischem Hüftgelenksersatz
Zeitschrift für Orthopädie 137 (1999), S. 22-23
11. Bremen-Kühne von R, Stock D, Franke C
Indomethacin- Kurzzeittherapie versus einzeitige Low-Dose- Radiatio zur Prophylaxe periartikulärer Ossifikationen nach Hüfttotalendoprothese
Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete, 135 (1997), S. 422-429

12. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH
Ectopic ossification following total hip replacement
The Journal Of Bone and Joint Surgery, American Volume 55 (1973),
S. 1629-1632
13. Bruch HP, Trentz O (Hersg.)
Berchthold Chirurgie
Verlag Urban und Fischer, 4. Auflage (2001), S. 457
14. Brückl R, Frey M
Prophylaxe paraartikulärer Ossifikationen durch Strahlentherapie nach zementloser Hüfttotalprothesen- Implantation
Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete 135 (1997), S. 430-433
15. Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
Schriftverkehr mit der Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung
Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung, Schreiben vom 19.01.2004, Hr. Boy
16. Celeste AJ, Iannazzi JA, Taylor RC
Identification of transforming growth factor beta family members present in bone – inductive protein purified from bovine bone
Protocol of National Academic Science USA 87(24) (1990),S. 9843-9847
17. Childs HA, Cole T, Falkenberg E, Smith JT, Alonso JE, Stannard JP, Spencer SA, Fiveash J, Raben D, Bonner JA, Westfall AO, Kim RY
A prospective evaluation of the timing of postoperative radiotherapy for preventing heterotopic ossification following traumatic acetabular fractures
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 47 (2000), S. 1347-1352

18. Conterato DJ, Verner J, Hartsell WF, Murthy AK, Galante JO, Hendrickson FR
Prevention of heterotopic bone formation: comparison of 5 Gy versus 10 Gy
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 17, Supplement 1
(1989), S. 232
19. Coventry MB, Scanlon PW
The use of radiation to discourage ectopic bone
The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume 63, Nr. 2 (1981),
S. 201-208
20. Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T
**A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in
patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system.
Epidemiological analyses**
Acta Oncologica, Volume 34, Nr.6 (1995) S. 713-719
21. DeFlicht CJ, Stryker JA
**Postoperative hip irradiation in prevention of heterotopic ossification:
causes of treatment failure**
Radiology 188 (1993), S. 265-270
22. Dorn U, Grethen C, Effenberger H, Berka H, Ramsauer T, Drekonja T
**Indomethacin for prevention of heterotopic ossification after hip
arthroplasty**
Acta Orthopaedica Scandinavica 69 (2) (1998), S. 107-110
23. Duck HJ, Mylod AG
Heterotopic bone in hip arthroplasties: cemented versus noncemented
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 282 (1992), S. 145-153

24. Eggli S, Woo A
Risk factors for heterotopic ossification in total hip arthroplasty
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 121 (2001), S. 531-535
25. Elmstedt E, Lindholm TS, Nilsson OS, Törnkvist H
Effect of ibuprofen on heterotopic ossification after hip replacement
Acta Orthopaedica Scandinavica 56 (1985), S. 25-27
26. Errico TJ, Fetto JF, Waugh TR
Heterotopic ossification. Incidence and relation to trochanteric osteotomy in 100 total hip arthroplasties
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 190 (1984), S. 138-141
27. Esenwein SA, Sell S, Herr G, Gaissmaier C, Bamberg M, Möllenhoff G, Küsswetter W, Muhr G
Effects of single-dose versus fractionated irradiation on the suppression of heterotopic bone formation- an animal model-based follow-up study in rats
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 120 (2000), S. 575-581
28. Eulert J, Knelles D, Barthel Th
Heterotope Ossifikationen
Der Unfallchirurg 100 (1997), S. 667-674
29. Fingerroth RJ, Ahmed AQ
Single dose 6Gy prophylaxis for heterotopic ossification after total hip arthroplasty
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 317 (1995), S. 131-140
30. Freiberg AA, Cantor R, Freiberg RA
The use of aspirin to prevent heterotopic ossification after total hip arthroplasty
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 267 (1991), S. 93-96

31. Freyschmidt J, Osterlag H
Myositis ossificans
Aus Knochentumoren, Springer-Verlag (1988), S. 711-717
32. Garland D
A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification
Clinical Orthopaedics and related research, Nr.263 (1991), S.13-29
33. Gebuhr P, Soelberg M, Orsnes T, Wilbek H
Naproxen prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. A prospective control study of 55 patients
Acta Orthopaedica Scandinavica 62 (3) (1991), S. 226-229
34. Gebuhr P, Wilbek H, Soelberg M
Naproxen for 8 days can prevent heterotopic ossification after hip arthroplasty
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 314 (1995), S. 166-169
35. Gebuhr P, Sletgard J, Dalsgard J, Soelberg M, Keisu K, Hänninen A, Crawford
Heterotopic ossification after hip arthroplasty: A randomized double-blind multicenter study of tenoxicam in 147 hips
Acta Orthopaedica Scandinavica 67(1) (1996), S. 29-32
36. Gehl HB, Karstens JH, Casser HR, Savvidis E, Ammon J
Prophylaxe ektooper Ossifikationen bei Hüftgelenksendoprothesen
Röntgenpraxis 44 (1991), S. 117-121
37. Gierse H, Eisebitt R, Bernard I
Zur Prophylaxe von periartikulären Verknöcherungen- mit Ergebnissen einer randomisierten, doppelblinden Studie zum Vergleich von Acemetacin versus Indomethacin
Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete, 135 (1997), S. 417-421

38. Goldmann AR, Seegenschmiedt M, Andreas P, Hohmann D, Sauer R, Beck H
Strahlentherapie zur Prophylaxe von periartikulären, heterotopen Ossifikationen nach Implantation von Hüfttotalendoprothesen
Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete, 131 (1993), S. 151-155
39. Gregoritch SJ, Chadha M, Pellegrini VD, Rubin P, Kantorowitz DA
Randomized trial comparing preoperative versus postoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement: preliminary results
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, Volume 30, (1994), S. 55-62
40. Haas ML, Kennedy AS, Copeland CC, Ames JW, Scarboro M, Slawson RG
Utility of radiation in the prevention of heterotopic ossification following repair of traumatic acetabular fracture
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, Volume 45, (1999), S. 461-466
41. Healy WL, Lo TC, De Simone AA, Rask B, Pfeifer BA
Single-dose irradiation for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty
The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume 77, Nr. 4 (1995), S. 590-595
42. Heide van der HJL, Koorevaar RT, Schreuers BW, Kampen van A, Lemmens A
Indomethacin for 3 days is not effective as prophylaxis for heterotopic ossification after primary total hip arthroplasty
The Journal of Arthroplasty Volume 14, No 7 (1999), S. 796-799

43. Heyd R, Strassmann G, Kirchner J, Schopohl B, Böttcher HO
Postoperative Strahlentherapie zur Prävention heterotoper Ossifikationen nach endoprothetischem Hüftgelenksersatz
Strahlentherapie und Onkologie 172 (1996), S. 543-552
44. Hierton C
Regional blood flow in experimental myositis ossificans. A microsphere study in conscious rabbits
Acta Orthopaedica scandinavica 54 (1983), S. 58-63
45. Hildebrandt H
Pschyrembel klinisches Wörterbuch
De Gruyter Verlag, 258. Auflage (1998)
46. Ikeda S, Hachisu R, Yamaguchi A, Gao YH, Okano T
Radiation retards muscle differentiation but does not affect osteoblastic differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C2C12 myoblasts
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 76 (2000), S. 403-411
47. Jasty M, Schutzer S, Tepper J, Willett C, Stracher MA, Harris WH
Radiation-blocking shields to localize periarticular radiation precisely for prevention of heterotopic bone formation around uncemented total hip arthroplasty
Clinical orthopaedics and related research, 257 (1990), S. 138-145
48. Jockheck M, Willms R, Volkmann R, Sell S, Weller S, Küsswetter W
Prevention of periarticular heterotopic ossification after endoprosthesis hip joint replacement by means of Diclofenac
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 117 (1998), S. 337-340

49. Kantorowitz DA, Miller GJ, Ferrara JA, Ibbott GS, Fisher R, Ahrens CR
Preoperative versus postoperative irradiation in the prophylaxis of heterotopic bone formation in rats
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 19 (1990), S. 1431-1438
50. Kantorowitz DA, Muff NS
Preoperative versus postoperative radiation prophylaxis of heterotopic ossification: a rural community hospital's experience
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 40 (1998), S. 171-176
51. Kellgren JH, Lawrence JS
Radiological assessment of osteo-arthroses
Annals of the rheumatic diseases 16 (1957), S. 494-502
52. Kennedy WF, Gruen TA, Chessin H, Gasparini G, Thompson W
Radiation therapy to prevent heterotopic ossification after cementless hip arthroplasty
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 262 (1991), S. 185-191
53. Kienapfel H, Koller M, Wüst A, Sprey C, Merte H, Engenhardt-Cabillic R, Griss
Prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty: a prospective randomised study comparing postoperative radiation therapy with Indomethacin medication
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 119 (1999), S. 296-302
54. Kim JH, Chu FC, Woodard HQ, Melamed MR, Huvos A, Cantin J
Radiation induced soft tissue and bone sarcoma
Radiology 129 (1978), S. 501-508

55. Kjaersgaard- Andersen P, Pedersen P, Kristensen S, Schmidt SA, Pederssen N
Serum alkaline phosphatase as an indicator of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty
Clinical Orthopaedics and related research, Nr 234 (1988), S. 102-109
56. Kjaersgaard- Andersen P, Sletgaard J, Gjerloeff C, Lund F
Heterotopic bone formation after noncemented total hip arthroplasty: location of ectopic bone and the influence of postoperative antiinflammatory treatment
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 252 (1990), S. 156-161
57. Kjaersgaard- Andersen P, Steinke MS, Hougaard K, Sojbjerg JO, Jensen J
Heterotopic bone formation following hip arthroplasty. A retrospective study of 65 bilateral cases
Acta Orthopaedica Scandinavica 62 (3) (1991), S. 223-225
58. Kjaersgaard- Andersen P, Schmidt SA
Total hip arthroplasty- the role of antiinflammatory medications in the prevention of heterotopic ossification
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 263 (1991), S. 78-86
59. Kjaersgaard- Andersen P, Ritter MA
Short term treatment with nonsteroidal antiinflammatory medications to prevent heterotopic bone formation after total hip arthroplasty
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 279 (1992), S. 157-162
60. Kjaersgaard- Andersen P, Nafei A, Teichert G, Kristensen O, Schmidt SA, Keller J, Lucht U
Indomethacin for prevention of heterotopic ossification. A randomized controlled study in 41 hip arthroplasties
Acta Orthopaedica Scandinavica 64(6) (1993), S. 639-642

61. Knelles D, Barthel T, Karrer A, Kraus U, Eulert J, Koelbl O
Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. A prospective, randomised study using acetylsalicylic acid, Indomethacin and fractional or single dose irradiation.
The journal of bone and joint surgery, British Volume 79 (1997), S.596-602
62. Koelbl O, Flentje M, Eulert J, Barthel T, Knelles D, Kraus U
Prospektive Studie zur Vermeidung heterotoper Ossifikationen nach Hüftgelenksersatz. Nichtsteroidales Antirheumatikum versus Strahlentherapie
Strahlentherapie und Onkologie, 173 (1997), S. 667-682
63. Koelbl O, Knelles D, Barthel T, Kraus U, Flentje M, Eulert J
Randomized trial comparing early postoperative irradiation versus the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, Volume 39, No 5 (1997), S. 961-966
64. Koelbl O, Knelles D, Barthel T, Raunecker F, Flentje M, Eulert J
Preoperative irradiation versus the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: the results of a randomized trial
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 42, No 2 (1998), S. 397-401
65. Koelbl O, Knaus P, Pohl F, Flentje M, Sebald W
Radiation-induced reduction of BMP-induced proteoglycan synthesis in an embryonal mesenchymal tissue equivalent using the chicken "Limb bud"test
Strahlentherapie und Onkologie Nr 8 (2001); S. 432-436

66. Koelbl O, Seufert J, Pohl F, Tauscher A, Lehmann H, Springorum H, Flentje M
Preoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement. Results of a prospective study in 462 hips
Strahlentherapie und Onkologie, 179 (2003), S. 767-773
67. Koelbl O, Barthel T, Krödel A, Seegenschmiedt H
Prävention von heterotopen Ossifikationen nach Totalendoprothese des Hüftgelenks
Deutsches Ärzteblatt, Jahrgang 100, Heft 45 (2003)
68. Konski A, Weiss C, Rosier R
The use of postoperative irradiation for the prevention of HB after THR with biological fixation (porous-coated) prosthesis: an animal model
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 18 (1990), S.861-865
69. Konski A, Pellegrini V, Poulter C, DeVanny J, Rosier R, Mc Collister Evarts C, Henzler M, Rubin P
Randomized trial comparing single dose versus fractionated irradiation for prevention of heterotopic bone: a preliminary report
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 18, (1990), S. 1139-1142
70. Koorevaar CT, Hu HP, Lemmens A, Kampen van A
No effective prophylaxis of heterotopic ossification with short term ibuprofen
Archives of Orthopedic and Trauma Surgery 119 (1999), S. 183-185
71. Kristenson SS, Pedersen P, Pedersen NW, Schmidt SA, Kjaersgaard-Andersen P
Combined treatment with Indomethacin and low- dose heparin after total hip replacement
The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume 72 (1990), S. 447-449

72. Leeuwen van WM, Deckers P, Lange de WJ
Preoperative irradiation for prophylaxis of ectopic ossification after hip arthroplasty. A randomized study in 62 hips
Acta Orthopaedica Scandinavica 69(2) (1998), S. 116-118
73. Lindholm TS, Viljakka T, Vankka E, Popov L, Lindholm TC
Development of heterotopic ossification around the hip. A long-term follow-up of patients who underwent surgery with two different types of endoprotheses
Archives of Orthopaedic Trauma and Surgery 105 (1986), S. 263-267
74. Lo TCM, Healy WL, Corall DJ, Dotter WE, Pfeifer BA, Torgerson WR, Wasilewski SA
Heterotopic bone formation after hip surgery- prevention with single dose postoperative hip irradiation
Radiology 168 (1988), S. 851-854
75. Lo, TCM
Radiation therapy for heterotopic ossification
Seminar in Radiation Oncology, Volume 9, No 2 (1999), S. 163-170
76. Lonardi F, Gioga G, Coeli M, Ruffo P, Agus G, Pizzoli A, Campostrini F
Preoperative, single- fraction irradiation for prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty
International Orthopaedics 25 (2001), S. 371 –374
77. Lonardi F, Gioga G, Pavanato G, Ruffo P, Coeli M, Polico C, Campostrini F
16-hour preoperative irradiation for prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery
2nd ESTRO meeting on radiotherapy for non-malignant diseases, April 2004, Radiotherapy and Oncology, Volume 71 (Supplement 1), S.7-8

78. Mac Lennan I, Keys HM, McCollister Evarts C, Rubin P
Usefulness of postoperative hip irradiation in the prevention of heterotopic bone formation in a high risk group of patients
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 10, (1984), S. 49-53
79. Maloney WJ, Krushell RJ, Jasty M, Harris WH
Incidence of heterotopic ossification after total hip replacement: effect of the type of fixation of the femoral component
The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume 73 (1991),
S. 191-193
80. Maloney WJ, Jasty M, Willett C, Mulroy RD, Harris WH
Prophylaxis for heterotopic bone formation after total hip arthroplasty using low-dose radiation in high risk patients
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 280 (1992), S. 230-234
81. Matta JM, Siebenrock KA
Does Indomethacin reduce heterotopic bone formation after operations for acetabular fractures?
The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume, 79 (1997) S.959-963
82. Metzenroth H, Publig W, Knahr K, Zandel C, Kuchner G, Carda C
Ossifikationsprophylaxe nach Hüfttotalendoprothesen mit Indomethacin und ihr Einfluss auf die Magenschleimhaut
Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete 129 (1991), S. 178-182
83. Micke O, Seegenschmiedt MH
Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 52 (2002), S. 496-513

84. Moed BR, Letournel E
Low- dose irradiation and Indomethacin prevent heterotopic ossification after acetabular fracture surgery
The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume 76 (1994), S. 895-900
85. Mollan RAB
Serum alkaline phosphatase in heterotopic paraarticular ossification after total hip replacement
The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume 61 (1979), S 432
86. Moore DK, Goss K, Anglen JO
Indomethacin versus radiation therapy for prophylaxis against heterotopic ossification in acetabular fractures
The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume 80, Nr. 2 (1998)
87. Morrey, BF, Adams RA, Cabanela ME
Comparison of heterotopic bone after anterolateral, transtrochanteric and posterior approaches for total hip arthroplasty
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 188 (1984), S. 160-167
88. Neal BC, Rodgers A, Gray H, Clark T, Beaumont DD, House T, Douglas JE, Reid IR, Mac Mahon SW
No effect of low dose aspirin for the prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty: a randomised trial of 2649 patients
Acta Orthopaedica scandinavica 71(2) (2000), S. 129-134
89. Niethard F, Pfeil J
Orthopädie
MLP Duale Reihe, 4. Auflage (2003),S. 34

90. Nilsson OS, Bauer HCF, Brosjö O, Törnkvist H
Influence of Indomethacin on induced heterotopic bone formation in rats
Clinical Orthopaedics and related research 207 (1986), S. 239-245
91. Nollen JG, Douveren van QMP
Ectopic ossification in hip arthroplasty. A retrospective study of predisposing factors in 637 cases.
Acta Orthopaedica Scandinavica 64 (2) (1993), S. 185-187
92. Ozkaynak E, Schnegelsber PN, Jin DF
Osteogenetic protein- 2. A new member of the transforming growth factor-beta superfamily expressed early embryogenesis.
Journal Biology Chemistry 267 (35) (1992), S. 25220-25227
93. Pellegrini VD, Konski AA, Gastel JA, Rubin P, Mc Collister Evarts C
Prevention of heterotopic ossification with irradiation after total hip arthroplasty
The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume 72 (1992), S. 186-200
94. Pellegrini VD, Gregoritch SJ
Preoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following total hip arthroplasty
The Journal of Bone and Joint Surgery, British Volume, 78 (1996) S. 870-881
95. Persson PE, Sodemann B, Nilsson OS
Preventive effects of ibuprofen on periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty
Acta Orthopaedica Scandinavica 69 (2) (1998), S. 111-115

96. Pohl F, Hassel S, Nohe A, Flentje M, Knaus P, Sebald W, Koelbl O
Radiation-induced suppression of the BMP 2 signal transduction pathway in the pluripotent mesenchymal cell line C2C12: an in vitro model for prevention of heterotopic ossification by radiotherapy
Radiation research 159 (2003), S. 124-127
97. Purtill JJ, Eng K, Rothman RH, Hozack WJ
Heterotopic ossification. Incidence in cemented versus cementless total hip arthroplasty
The Journal of Arthroplasty, Vol. 11, Nr.1 (1996), S. 58-63
98. Raunecker F
Vergleich verschiedener Methoden zur Prophylaxe von heterotopen Ossifikationen nach Hüfttotalendoprothese
Inaugural-Dissertation, König Ludwig Haus, Würzburg (2001)
99. Ritter MA, Vaughan RB
Ectopic ossification after total hip arthroplasty. Predisposing factors, frequency and effect on results
The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume 59 (1977), S 345-351
100. Ritter MA, Sieber JM
Prophylactic Indomethacin for the prevention of heterotopic bone formation following total hip arthroplasty
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 196 (1985), S. 217-225
101. Ron E, Modan B, Boice JD, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L
Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood
New England Journal of Medicine, Volume 319, Nr. 16 (1988), S. 1033-1039

102. Rudicel S
Paraartikuläre (ektople oder heterotope) Ossifikationen nach Hüfttotalprothese
Orthopädie 14 (1985) ,S. 54-57
103. Sauer R, Seegenschmiedt MH, Goldmann A, Beck H, Andreas P
Prophylaxe periartikulärer Verknöcherungen nach endoprothetischem Hüftgelenksersatz durch postoperative Bestrahlung
Strahlentherapie und Onkologie 168 (1992), S. 89-99
104. Sauter-Bihl ML, Liebermeister E, Heinze HG
The radiotherapy of heterotopic ossifications in paraplegics. The preliminary results
Strahlentherapie Onkologie 171 (1995), S. 454-459
105. Schai P, Brunner E, Morscher E, Schubert KH
Prevention of heterotopic ossification in hip arthroplasties by means of an early single- dose radiotherapy (6Gy)
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 114 (1995), S. 153-158
106. Schmidt J, Hackenbroch MH
A new classification for heterotopic ossifications in total hip arthroplasties considering the surgical approach
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 115 (1996), S. 339-343
107. Schneider DJ, Moulton MJ, Singapuri K, Chinchilli V, Deal GS Krenitsky G, Pellegrini VD
The Frank Stinchfield Award. Inhibition of heterotopic ossification with radiation therapy in an animal model
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 355 (1998), S.35-46

108. Seegenschmiedt MH, Goldmann AR, Martus P, Wöfl R, Hohmann D, Sauer R
Prophylactic radiation therapy for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty: results in 141 high- risk hips
Radiology 188 (1993), S 257-264
109. Seegenschmiedt MH, Martus P, Goldmann A, Wölfel R, Keilholz L, Sauer R
Preoperative versus postoperative radiotherapy for prevention of heterotopic ossification: first results of a randomized trial in high risk patients
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 30 (1994), S. 63-73
110. Seegeschmiedt H, Sauer R, Eulert J, Knelles D
Strahlentherapie nach endoprothetischem Hüftgelenksersatz
Deutsches Ärzteblatt 93 (1996), S. 323
111. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, Goldmann A, Wölfel R, Henning F, Sauer R
Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomised trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 39 (1997), S. 161-172
112. Seegenschmiedt MH
Randomised clinical trials in radiotherapy of benign diseases: the paradigm of heterotopic ossification prophylaxis
11th International Congress of Radiation Research, Dublin 1999

113. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Micke O
Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint – a multicenter study
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics
Volume 51 (2001), S. 756-765
114. Sell S, Jany R, Esenwein S, Herr G, Gaissmaier C, Bamberg M, Küsswetter W
Suppression heterotoper Ossifikationen: Single dose versus fraktionierte Radiatio- eine tierexperimentelle Studie
Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete, 133 (1995), S. 514-519
115. Sell S, Willms R, Jany R, Esenwein S, Gaissmaier C, Martini F, Bruhm G, Burkardsmaier F, Bamberg M, Küsswetter W
The suppression of heterotopic ossifications. Radiation versus nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy- a prospective study
The Journal of Arthroplasty, Volume 13, No 8 (1998), S. 854-859
116. Sell S, Schleh T
C-reactive protein as an early indicator of the formation of heterotopic ossifications after total hip replacement
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 119 (1999), S. 205-207
117. Sell S, Schleh T, Handel M, Schneiderbauer J, Becker G, Bamberg M
Heterotope Ossifikationen nach künstlichem Hüftgelenkersatz
Operative Orthopädie und Traumatologie, Vol.12 (2000), S. 328-340
118. Smith PG, Doll R
Mortality among patients with an ankylosing spondylitis after a single treatment course with x-rays
British Medical Journal, Volume 284 (1982), S.449- 460

119. Sodemann B, Persson PE, Nilsson OS
Prevention of heterotopic ossification by nonsteroidal antiinflammatory drugs after total hip arthroplasty
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 237 (1988), S. 158-163
120. Sodemann B; Persson PE, Nilsson OS
Prevention of periarticular heterotopic ossification following total hip arthroplasty. Clinical experience with Indomethacin and Ibuprofen
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 107 (1988), S. 329-333
121. Sodemann B, Persson PE, Nilsson OS
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent the recurrence of heterotopic ossification after excision
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 109 (1990), S. 53-61
122. Streffer C
Wirkungen niedriger Strahlendosen: Karzinogenese
Strahlentherapie und Onkologie 170 (1994), S. 681-688
123. Sudmann E, Tveita T, Hald J
Lack of effect of Indomethacin on ordered growth of the femur in rats
Acta Orthopaedica scandinavica 53 (1982), S. 43-49
124. Törnkvist H, Bauer HCF, Nilsson OS
Influence of Indomethacin on experimental bone metabolism in rats
Orthopaedics and related research 193 (1985), S. 264-270
125. Tözün R, Pinar H, Yesiller E, Hamzaoglu A
Indomethacin for prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty
The Journal of Arthroplasty, Volume 7, No 1 (1992), S. 57-61

126. Toom A, Haviko T, Rips L
Heterotopic ossification after total hip arthroplasty
International Orthopaedics 24 (2001), S. 323-326
127. Trnka HJ, Zenz P, Zembsch A, Easley M, Ritschl P, Salzer M
Stable bony integration with and without short term Indomethacin prophylaxis. A 5-year follow up
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 119 (1999), S. 456-460
128. Tucker MA, Di Angio GJ, Boice JD, Strong LC, Li FP, Stovall M, Stone BJ, Green DM, Lombardi F, Newton W, Hoover RN, Fraumeni JF
Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children
New England Journal of Medicine 317 (1987), S. 588-593
129. Urist MR
Bone: formation by autoinduction
Science 150 (1965), S. 893-899
130. Vastel L, Kerboull L, Dejean O, Courpied JP, Kerboull M
Prevention of heterotopic ossification in hip arthroplasty. The influence of the duration of treatment
International orthopaedics 23 (1999), S. 107-110
131. Vielpeau C, Joubert JM, Hulet C
Naproxen in the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 369 (1999), S. 279-288
132. Warren S, Brooker AF
Excision of heterotopic bone followed by irradiation after hip total arthroplasty
The Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume 74 (1992), S. 201-210

133. Wereschinski AO
Beträge zur Frage über das Schicksal der Knochentransplantate
Langenbecks Archive der klinischen Chirurgie 136 (1925), S. 545-587
134. Werf van der GJ, Hasselt NG, Tonino AJ
Radiotherapy in the prevention of recurrence of paraarticular ossification in total hip prostheses
Archives Orthopaedics and Trauma Surgery 104 (1985), S. 85-88
135. Wick M, Müller EJ, Hahn MP, Muhr G
Surgical excision of heterotopic bone after hip surgery followed by oral Indomethacin application: Is there a clinical benefit for the patient?
Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery 119 (1999), S. 151-155
136. Wise MW, Robertson IP, Lachiewicz PF, Thrall DE, Melcalf M
The effect of radiation therapy on the fixation strength of an experimental porous- coated implant in dogs
Clinical Orthopaedics and related research, Nr.261(1990) ,S. 276-280
137. Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ
Identification through molecular cloning of factors involved in vivo cartilage formation
2nd International Workshop about Cells and Cytokines in Bone and Cartilage:
A37 (1988)
138. Wurnig C, Auersperg V, Boehler N, Steindl M, Kiss H, Zweymüller K, Kotz R
Short term prophylaxis against heterotopic bone after cementless hip replacement
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 334 (1997), S. 175-183

139. Wurnig C, Schwameis E, Bitzan P, Kainberger F
Six-Year-results of a cementless stem with prophylaxis against heterotopic bone
Clinical Orthopaedics and related research, Nr. 361 (1999), S. 150-158
140. Yamamoto N, Akiyama S, Katagiri T, Namiki M, Kurokawa T, Suda T
Smad 1 and Smad 5 act downstream of intracellular signalings of BMP-2 that inhibits myogenic differentiation and induces osteoblast differentiation in C2C12 myoblasts
Biochemical and biophysical research communications, Volume 238, Issue 2 (1997), S. 574-580

8. Anhang

Patientenprotokoll

Laufende Nummer: _____

1. Persönliche Patientendaten

1.1 Identifikation:

Name: _____

ID-Nummer: _____

Geburtsjahr: _____

1.2 Geschlecht:

Männlich

Weiblich

2. Orthopädische Auswertung

2.1 Risikofaktoren:

hypertrophe Osteoarthritis	ja	nein
posttraumatische Arthritis	ja	nein
ankylosierende Spondylitis	ja	nein
diff. idiopath. Skeletthyperostose (DISH)	ja	nein
Femurkopfnekrose	ja	nein
Morbus Paget	ja	nein
PCP	ja	nein
Hüftdysplasie	ja	nein
Begleiterkrankungen	_____	_____

2.2 OP- Indikationen:

Coxarthrose	ja	nein
Rechte Hüfte	ja	nein
Linke Hüfte	ja	nein
Erste Operation	ja	nein
Frühere TEP:	Jahr: _____	
Rechts	ja	nein
Links	ja	nein
TEP-Wechsel	ja	nein
HO-Entfernung	ja	nein

2.3 Beweglichkeit prä-op

Flexion / Extension _____
ARO / IRO _____
Abd / Add _____
Schmerzen ja nein

2.4 OP-Zugang

anterolateral ja nein
sonstige ja nein

2.5 Prothesen

unzementiert ja nein
ESKA ja nein
Pfannengröße _____
Schaftgröße _____
Sonstige _____ ja nein

2.6 OP –Bedingungen

Datum: _____
Dauer (in min): _____
Oder von _____ bis _____

Blutverlust des Pat. (in ml): _____

Menge verabreichtes Blut:
Eigenblut (in ml) _____
Cell-Saver (in ml) _____
Erykonzentrate (Anzahl) _____

Spülung mit NaCl-Lösung
Standard 600ml ja nein
Sonstige ja nein
Menge _____

2.7 Gewicht und Größe

Körpergröße (in cm) _____
Gewicht (in kg) _____

2.8 Komplikationen post-op:

Schmerzen		ja	nein
Schwellung		ja	nein
Hämatom		ja	nein
OP-Entfernung eines Hämatoms	ja		nein
Tiefe Beinvenenthrombose		ja	nein
Sepsis		ja	nein
Implantatinfektion		ja	nein
Wundheilungsstörungen		ja	nein
Nichtzusammenwachsen Trochanter major		ja	nein
Sonstige		ja	nein

2.9 Medikamente

Antibiotika

Perioperative Prophylaxe

Standard (Cefuroxim 1x 1,5g)	ja	nein
Sonstige	ja	nein

postoperativ	ja	nein
--------------	----	------

Schmerzmittel

Tramal	ja	nein
Novalgin	ja	nein
_____	ja	nein

NSAR	ja	nein
------	----	------

Name: _____

Dosierung: _____

Op-Tag

1. Tag

2. Tag

3. Tag

4. Tag

5. Tag

6. Tag

7. Tag

NW:

GI	ja	nein
Andere	ja	nein

4. Strahlentherapie:

4.1 Simulation (Qualität)

1 (=gut)	ja	nein
2 (=mäßig)	ja	nein
3 (=schlecht)	ja	nein

4.2 Zeitpunkt

Uhrzeit	<hr/>	
Innerhalb Zeitfenster	ja	nein
Verspätet	ja	nein
Angabe in min	<hr/>	

4.3 Nebenwirkungen

GI	ja	nein
Fieber	ja	nein
Andere	ja	nein

4.4 Bestrahlungsfeld

ja	nein
ja	nein

Datum der Auswertung: _____

(Auswerter)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. M. Flentje, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg, danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. F. Jakob danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. H-W. Springorum, Direktor der Orthopädischen Klinik des Caritas Krankenhauses Bad Mergentheim, gilt mein Dank für die Möglichkeit der Datenerhebung in seiner Klinik. Insbesondere möchte ich meinen Dank Frau Dr. A. Tauscher aussprechen, die mir bei der Erhebung der notwendigen Daten stets behilflich war.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. H. Lehmann von der Radiologischen Abteilung des Caritas Krankenhauses Bad Mergentheim für die wertvolle Hilfe bei der Auswertung und Begutachtung der Röntgenbilder.

Mein besonderer Dank gilt aber Herrn Priv-Doz. Dr. O. Kölbl und Herrn Dr. F. Pohl für die exzellente und sehr engagierte Betreuung dieser Arbeit, die bei auftretenden Fragen und Problemen stets Zeit und Geduld fanden, und mich bei der Erstellung dieser Arbeit weit über das übliche Maß hinaus unterstützten.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Archive der Orthopädischen Klinik und der Radiologischen Abteilung im Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim sowie bei den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg für ihre Hilfe und Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, ohne deren liebevolle und tatkräftige Unterstützung diese Arbeit nie zustande gekommen wäre. Insbesondere danke ich meiner Schwester, Frau Claudia Seufert, für die Mithilfe bei der Korrektur dieser Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Seufert
Vorname: Julia
Geburtsdatum: 13.Juli 1977
Geburtsort: Würzburg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig
Anschrift: Hauptstraße 30, 97753 Karlstadt

Schulbildung:

1984-1988 Grundschole Karlstadt
1988-1997 Johann- Schöner- Gymnasium Karlstadt
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung:

Studium: Oktober 1997- Dezember 2003
Julius- Maximilians- Universität – Würzburg
Humanmedizin
10/1997- 07/1999 Vorklinisches Studium
10/1999- 10/2003 Klinisches Studium

09/1999	Ärztliche Vorprüfung
08/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

10/2002- 2/2003	Tertial „Innere Medizin“ Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg
2/2003- 5/2003	Tertial „Chirurgie“ Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
6/2003- 9/2003	Tertial „Kinderheilkunde“ Kinderklinik der Universität Würzburg

Karlstadt, den 03.06. 2004