

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Der Heinrich-Heine-Universität

Klinikdirektor: Univ. Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Untersuchung radiogener Hüftgelenksveränderungen

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Thomas Reich

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. N. Klöcker

Erstgutachte: Prof. Dr. Dipl.-Phys. S. Gripp

Zweitgutachter: Prof. Dr. D. Blondin

*Für meine Großmutter,
die mich mit Ihrem unerschütterlichen Vertrauen in meine Fähigkeiten
bis zu Ihrem letzten Tage unterstützt hat.*

Zusammenfassung

Einleitung Bei hochdosierten Bestrahlungen von Beckenorganen, z.B. der Prostata im Rahmen einer kurativen Strahlentherapie, kann es, abhängig von der verwendeten Bestrahlungstechnik, zu einer erheblichen Dosisbelastung der Hüftgelenke kommen. Dadurch können Funktionsbeeinträchtigungen und Schäden am Knochen bis hin zur Osteonekrose auftreten. Daher werden im allgemeinen Dosisgrenzwerte für die Hüftgelenke vorgeschrieben, die allerdings auf einer unsicheren empirischen Basis beruhen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für radiogene Hüftgelenksveränderungen zu erarbeiten und damit eine Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen zur Dosisrestriktion bereitzustellen.

Methoden Für die Untersuchung wurden Patienten ausgewählt, die wegen eines nicht metastasierten Prostatakarzinoms im Universitätsklinikum Düsseldorf von 1997 bis 2002 mit einer hochdosierten dreidimensional rechnergeplanten Strahlentherapie behandelt wurden. Ausschlusskriterien waren andere potentiell knochentoxische Therapien wie eine Kortison- oder Chemotherapie, eine frühere Radiatio der Beckenregion und Kontraindikationen für eine MRT Untersuchung. Der Untersuchungsalgorithmus umfasste eine Anamnese und klinisch-orthopädische Untersuchung beider Hüftgelenke, eine Lebensqualitätsanalyse (SF-36) und eine bildgebende Untersuchung (Röntgen, Sonographie, MRT der Hüftgelenke).

Ergebnisse In der Klinik für Strahlentherapie am UKD wurden 226 Patienten identifiziert, die im genannten Zeitraum eine 3D-geplante Strahlentherapie der Prostata mit mindestens 60 Gy erhalten hatten. Nach Abzug der Patienten mit einem Ausschlusskriterium konnten 76 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Das mittlere Alter betrug 73,0 Jahre, mit einem mittleren follow-up von 6,5 Jahren. Im Mittel wurde eine Dosis von 65,99 Gy (SD 4,77 Gy) verschrieben. Die Maximaldosis der Hüftköpfe betrug im Mittel 45,57 Gy (SD 9,02 Gy), die Mediandosis 32,57 Gy (SD 8,80 Gy). Bei 6 Patienten (7,9%) wurden Metastasen festgestellt, bei 7 Patienten (9,2%) eine Koxarthrose und bei 11 Patienten (14,5%) zeigte sich kernspintomografisch eine Spezifische Signalalteration im Hüftgelenk. Diese befand sich bei 4 Patienten (5,3%) im Hüftkopf und bei 7 Patienten (9,2%) im Acetabulum. Bei 2 Patienten (2,6%) zeigte sich eine Osteonekrose im Hüftkopf. Bei keinem Patienten konnte eine Insuffizienzfraktur nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass die maximale Bestrahlungsdosis im Hüftkopf noch nach median 7,3 Jahren Spezifische Signalalterationen im Hüftkopf verursacht. Darüber hinaus ergibt sich eine Separation der kumulativen Dosisvolumenhistogrammen im Hochdosisbereich von 50 bis 65 Gy bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf im Vergleich zum restlichen Kollektiv.

Schlussfolgerung Die maximale Bestrahlungsdosis hat einen signifikanten Einfluss auf pathologische Veränderungen im Hüftgelenk.

Abstract

Introduction For high dose radiations of pelvic organs, e.g. the prostate in the context of curative radiotherapy, it may come to a significant dose burden on the hip joints, depending on the applied radiation technique. This can cause functional damage and damage to the bone to the point of osteonecrosis. Therefore, dose limits are generally prescribed for the hip joints. However, the dose limits are based on an uncertain empirical basis. The aim of this study is to develop a dose-response relationship for radiogenic hip joint damage and thus to provide a basis for evidence-based dose-restriction recommendations.

Methods Patients were selected who were treated with a high-dose three-dimensional computer-planned radiotherapy from 1997 to 2002 due to a non-metastatic prostate cancer in the University Hospital Dusseldorf. Exclusion criteria were other potentially bone toxic therapies such as cortisone or chemotherapy, previous radiotherapy of the pelvic region and contraindications to MRI examination. The study algorithm included a history and clinical-orthopedic examination of both hip joints, a quality of life analysis (SF-36) and an imaging examination (X-ray, sonography, MRI of the hip joints).

Results 226 patients were identified who had received a 3D planned radiotherapy of the prostate with at least 60 Gy during the aforementioned period at the Department of Radiotherapy at the UKD. After deduction of the patients with an exclusion criterion 76 patients could be included in the study. The mean age was 73.0 years, with a mean follow-up of 6.5 years. On average, a dose of 65.99 Gy (SD 4.77 Gy) was prescribed. The maximum dose of the femoral heads was 45.57 Gy (SD 9.02 Gy) on average, the median dose 32.57 Gy (SD 8.80 Gy). Metastases were found in 6 patients (7.9%), coxarthrosis in 7 patients (9.2%) and 11 patients (14.5%) showed a Specific Signal Alteration in the hip joint. Among them, in 4 patients (5.3%) this was in the femoral head and in 7 patients (9.21%) in the acetabulum. In 2 patients (2.6%) osteonecrosis was found in the femoral head. No insufficiency fracture could be detected in any of the patients. It was found that the maximum radiation dose in the femoral head had a influence on the development of Specific Signal Alteration in the femoral head. In addition, there is a separation of cumulative dose volume histograms in the high dose range of 50 to 65 Gy in patients with Specific Signal Alteration in the femoral head compared to the remaining collective.

Conclusion The maximum radiation dose has a significant influence on pathological changes in the hip joint.

Abkürzungsverzeichnis

ARCO	Association for Research of Circulation Osseus	KS	Kolmogorov-Smirnov
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft	NPW	Negativer prädiktiver Wert
BMI	Body-Mass-Index	NRS	Nummerische Rating-Skala
CCD-Winkel	Centrum-Collum- Diaphysen-Winkel	NTCP	Normal Tissue Complication Probability
CE-Winkel	Zentrum-Eck-Winkel	ON	Osteonekrose
CTV	Clinical Target Volume	PACS	Picture Archiving and Communication System
DVH	Dosis-Volumen- Histogramm	PPW	Positiver prädiktiver Wert
EORTC	European Organisation for Research on Treatment of Cancer	PSA	Prostata-spezifisches- Antigen
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone	PTV	Planning Target Volume
GTV	Gross Tumor Volume	SD	Standardabweichung
HHS	Harris Hip Score	SEN	Sensitivität
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie	SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
		SPE	Spezifität
		STIR	Short tau inversion recovery
		TEP	Totalendoprothese
		UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Warum sind radiogene Veränderungen am Hüftgelenk von Relevanz?	1
1.2	Grenzdosen und Dosiseskalation in der Beckenregion.....	1
1.3	Strahlenbiologische Wirkung am Knochengewebe	2
1.4	Die Osteonekrose im Hüftkopf	3
1.5	Ziele der Arbeit	5
2	Material und Methoden	6
2.1	Studiendesign und Studienanlage	6
2.2	Patientenkollektiv	6
2.3	Untersuchungen	7
2.3.1	Klinische Diagnostik	7
2.3.2	Radiologische Diagnostik.....	10
2.3.3	Dosimetrische Untersuchung.....	15
2.3.4	Weiterführende Diagnostik.....	17
2.4	Statistische Auswertung	17
3	Ergebnisse	19
3.1	Patientenkollektiv	19
3.2	Untersuchungen	20
3.2.1	Klinische Diagnostik	20
3.2.2	Radiologische Diagnostik.....	27
3.2.3	Dosimetrische Untersuchung.....	32
3.2.4	Weiterführende Diagnostik.....	34
3.3	Auswertung von pathologischen Hüftgelenksveränderungen.....	37
3.3.1	Spezifische Signalalteration/Osteonekrose.....	37
3.3.2	Arthrose	49
3.3.3	Zeichen einer chronischen Gelenksreizung.....	49
4	Diskussion.....	51
5	Literaturverzeichnis.....	64
6	Abbildungsverzeichnis	69
7	Tabellenverzeichnis.....	70
8	Anhang	72

1 Einleitung

1.1 Warum sind radiogene Veränderungen am Hüftgelenk von Relevanz?

Mit Einführung der hochenergetischen Strahlentherapie in den 1950er Jahren verschob sich das Hauptspektrum der Nebenwirkungen der Radiotherapie von der Haut und dem subkutanen Gewebe auf die tiefer liegenden Normalgewebe, die das zu bestrahlende Zielgewebe umgeben. Im Weiteren erleichterte die Entwicklung hin zur CT-basierten Radiotherapieplanung in den 1980er und 1990er Jahren die dreidimensionale (3D) konformale Radiotherapie. Bei dieser werden auf Grundlage eines Planungs-CTs die Feldbegrenzungen des zu bestrahlenden Zielgewebes individuell festgelegt. Eine Weiterentwicklung dieser Technik stellt die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) dar. Durch Einsatz von beweglichen Lammellenkollimatoren ist es möglich geworden das Zielvolumen in der Tumorthherapie gleichmäßiger zu bestrahlen, unter gleichzeitiger Schonung der umliegenden Gewebe. Der Strahlentherapeut nimmt vorab eine inverse Planung vor. Dies bedeutet, dass er gewisse Rahmenbedingungen vorgibt, die innerhalb der Radiotherapie erfüllt werden müssen. Darunter fallen die Zieldosis, die im Zielvolumen für eine toxische Wirkung auf das Tumorgewebe erreicht werden muss, aber auch mit welcher Dosis umliegende Risikostrukturen maximal belastet werden dürfen, um die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Damit stellt es den Radiotherapeuten vor die Herausforderung genaue Dosisgrenzwerte für die Risikostrukturen festzulegen. In diesem Zusammenhang spricht man im wissenschaftlichen Sprachgebrauch von der Normalgewebe-Komplikationswahrscheinlichkeit (engl.: *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP)). [1]

Obwohl die Beckenregion eine der meist bestrahlten Regionen des Körpers ist, wurden in den vergangenen Jahren nur wenige Publikationen über Nebenwirkungen der Strahlentherapie in der Beckenregion veröffentlicht. Die meisten Publikationen beziehen sich auf gastrointestinale Komplikationen [2]. Risikostrukturen wie das Hüftgelenk finden sich in der Literatur mit nur sehr wenigen quantitativen Daten. Auch beziehen sich die meisten Publikationen nur auf die allgemeine Toxizität der Radiotherapie im Becken, ohne eine Korrelation zu dosis-volumetrischen Parametern herzustellen [3]. Dies führt dazu, dass Grenzdosen für das Hüftgelenk im klinischen Alltag nicht flächendeckend etabliert sind [3].

1.2 Grenzdosen und Dosisescalation in der Beckenregion

Eine der ersten Arbeiten, die sich mit Grenzdosen für bestimmte Risikostrukturen beschäftigt, ist von der Arbeitsgruppe Emami et al. [4]. Die Ergebnisse dieser Publikation entstammen Fallbeschreibungen, Daten aus einer Monografie über radiogene Knochenläsionen („Radiation Injury of Bone“ [5]) und der klinischen Erfahrung der Arbeitsgruppe unter Vorsitz des Erstautors. So postulieren die Autoren für die Risikostruktur Hüftgelenk eine minimale Toleranzdosis von 52

Gy und eine maximale Toleranzdosis von 65 Gy. Für die Grenzwerte liegen jedoch keine publizierten Studiendaten vor. Im klinischen Alltag gilt fortan eine Toleranzdosis von 50 Gy.

Aus neuer Zeit stammen Daten von der sog. QUANTEC-Gruppe [1], die quantitativ den Einfluss der Strahlentherapie auf Risikoorganen in einer Metaanalyse zusammengetragen haben. Jedoch fehlen in dieser Metaanalyse Untersuchungen von knöchernen Risikostrukturen, wie etwa dem Hüftgelenk bei der Bestrahlung der Beckenregion bei Patienten mit einem Prostatakarzinom.

Für die Radiotherapie des Prostatakarzinoms haben modernen Studien [6-8] gezeigt, dass bei ungünstigen prognostischen Faktoren – PSA >10 ng/ml, Gleason Score >6 und >cT2a – eine Dosiserhöhung von 66-70 Gy auf 76-80 Gy zu einer signifikant besseren klinischen und biochemischen krankheitsfreien Zeit, einem längeren progressionsfreien Überleben und seltener zu lokalen Rezidiven führt. Dagegen führt die Erhöhung der Dosis zu keiner Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Derart hohe Dosen sind erst durch moderne konformale Bestrahlungstechniken möglich geworden. Durch die höheren Bestrahlungsdosen resultieren möglicherweise auch höhere Dosen an Normalgewebe und Risikoorganen und damit steigende NTCPs. Ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen an Urogenitaltrakt und Rektum konnte bei diesen Dosen bereits nachgewiesen werden. [9].

Der überwiegende Teil der publizierten Daten [10-17] zu Spätnebenwirkungen der Radiotherapie auf die knöchernen Strukturen des Beckens besteht aus retrospektiven Fallsammlungen von Insuffizienzfrakturen, Osteoporose oder Hüftkopfnekrosen. Häufig sind es weibliche Studienpopulationen, die nach Bestrahlung der Beckenregion wegen eines gynäkologischen Tumors untersucht wurden. In diesen Studien variiert die Inzidenz von Insuffizienzfrakturen nach Bestrahlung der Beckenregion zwischen 6,8 und 45,2% [10-15]. Für Osteonekrosen (ON) im Hüftkopf liegt in der Literatur die Inzidenz zwischen 0 und 1,1% [14-17].

1.3 Strahlenbiologische Wirkung am Knochengewebe

Bei der Betrachtung der strahlenbiologischen Wirkung am Knochengewebe gilt es den Schaden im kortikalen Anteil des Knochens von dem im Bereich des Knochenmarks zu unterscheiden (Mankin et al. [18]).

Im Knochenmark kommt es vor allem im Fettmark nach schädigender Einwirkung der Strahlentherapie zum Untergang von Lipozyten, die freie Fettsäuren an die Umgebung abgeben. Das rote, blutbildende Knochenmark besitzt durch Steigerung der lokalen Blutzufuhr einen protektiven Faktor auf die Bildung von Osteonekrosen [19, 20]. Die freien Fettsäuren binden Kalziumionen aus gelöstem Kalziumhydroxylapatit des Knochens und bilden eine Kalkseife (engl. „*calcium soap*“) [21], welche wasserunlöslich ist und ausfällt. Diese Masse kann in Röntgenaufnahmen als im Vergleich zur Umgebung hyperdenser Bereich erkannt werden und wird von Radiologen mit dem Aussehen von aufsteigendem Rauch in einem Kamin verglichen [18].

Hauptwechselwirkungspartner bei einer Strahlenexposition im kortikalen Anteil des Knochens sind Wassermoleküle. Durch Radiolyse kommt es zur Bildung von Radikalen und reaktiven Sauerstoff-

Spezies [22]. Diese führen zu einer Modulation von Signalkaskaden (Interleukine und Wachstumsfaktoren) und zu einer Aktivierung von Makrophagen. Dies führt zur Einleitung von Apoptose der Endothelzellen der Gefäßwände und zu Gefäßverschlüssen [23]. Es bildet sich eine Osteonekrose in der nachgeschalteten avaskulären Zone aus und das umgebende ischämische Knochengewebe wird verstärkt durchblutet. Auf die Hyperämie folgt eine reaktive Fibrose mit einem Sklerosering um die ON herum. Dieses Gewebe hat eine höhere Instabilität als das physiologische Knochengewebe, sodass es unter Belastung zu Mikrofrakturen kommt. Dadurch verliert der subchondrale Knochen an Dichte und es kann zum Einbruch der Gelenkfläche oder zu Insuffizienzfrakturen kommen. Die daraus resultierende sekundäre Osteoarthritis erzeugt klinische Symptome bei den Patienten. [19, 21]

1.4 Die Osteonekrose im Hüftkopf

In der Literatur besteht keine einheitliche Nomenklatur für die ON. Die Begriffe Osteonekrose, avaskuläre Nekrose und ischämische Nekrose werden oft synonym verwendet, obwohl sie durchaus differenzierte Phänomene beschreiben. Das Phänomen des Zelluntergangs des Knochens wurde ursprünglich als aseptische oder avaskuläre Nekrose bezeichnet, um eine Abgrenzung zur Tuberkulose oder anderen entzündlichen Veränderungen des Knochens zu schaffen. In neuerer Zeit wird vermehrt der Begriff der Osteonekrose verwendet. Diese beschreibt eine histologische und/oder radiologische Veränderung des Knochens aufgrund einer Ischämie, welche vor allem in der Metaphyse und Diaphyse lokalisiert ist. Im Gegensatz dazu beschreibt der Begriff der ischämischen Nekrose eine Veränderung im epiphysealen und subartikulären Teil des Knochens nach einem ischämischen, nicht infektiösen, Insult. Hier ist der betroffene Knochenteil mit Knorpel überzogen. [18, 19]

Obwohl viele Theorien über die Entstehung der Osteonekrose aufgestellt wurden, konnte bisher kein eindeutiger pathophysiologischer Mechanismus für die Ätiologie bestimmt werden [24]. Vermutet wird eine unterbrochene oder gestörte Blutzufuhr zum Knochengewebe als auslösender Faktor. Diese kann durch eine Fraktur oder Dislokation, einen Thrombus oder Embolus im zuführenden Gefäßsystem, einer Entzündung oder Druck auf die Gefäßwände, durch einen Verschluss der Venen oder durch Strahlung – wie bereits oben beschrieben – hervorgerufen werden. Folge ist eine Reduktion des Blutflusses mit einer Ischämie in den Arteriolen und der Zelltod des Knochengewebes im betroffenen Stromgebiet [18, 21]. Durch Studien [19, 21, 24-39] konnten mehrere Risikofaktoren empirisch ermittelt werden. Diese lassen sich in zwei große Gruppen einteilen: Traumatische und nicht-traumatische Genese. Zu der nicht-traumatischen Gruppe gehören hämatologische, metabolische/endokrinologische, neoplastische, vaskulär/rheumatische, extrinsische und iatrogene Faktoren (siehe Tabelle 1).

Trauma		
Fraktur	Verbrennung	Morbus Kienböck
Dislokation	Gefäßtrauma	
Hämatologische Faktoren		
Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie und Thallassämie)		
Disseminierte intravasale Gerinnung		
Polyzythämia vera	Hämophilie	
Metabolische/endokrinologische Faktoren		
Hypercholesterinämie	Morbus Cushing	Chronische Niereninsuffizienz
Hyperurikämie	Morbus Gaucher	Diabetes mellitus
Hyperparathyreoidismus	Morbus Fabry	Schwangerschaft
Hyperlipidämie		
Gastrointestinale Faktoren		
Pankreatitis	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Neoplastische Faktoren		
Myeloproliferative Erkrankungen		
Infektiöse Faktoren		
Osteomyelitis	HIV	Meningokokken
Vaskuläre/rheumatologische Faktoren		
Raynaud Syndrom	Rheumatoide Arthritis	Ankylosierende Spondylitis
Sjögren Syndrom	Riesenzellarteriitis	Aneurysmen
Arteriosklerose	Thrombophlebitis	Fettembolie
Ehlers-Danlos-Syndrom	Polymyositis	Polymyalgia rheumatica
Syst. Lupus erythematosus	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura	
Extrinsische Faktoren		
Caisson Krankheit	Alkoholismus	Tabakkonsum
Alter		
Iatrogene Faktoren		
Kortikosteroide	Radiotherapie	Hämodialyse
Organtransplantation	Laserchirurgie	

Tabelle 1 **Risikofaktoren der ON (modifiziert nach Assouline-Dayan et al. [25])**

Patienten mit einer Osteonekrose im Hüftkopf berichten meist von Schmerzen in der Leiste und im Bereich des Oberschenkels, mit Ausstrahlung in Gesäß und Knie. Das Ausmaß und der Zeitpunkt des Auftretens von klinischen Symptomen korreliert mit der Größe des Infarktes im Femurkopf [18, 21]. Die ON beginnt in der Regel einseitig und betrifft in den folgenden 2 Jahren meist auch den kontralateralen Hüftkopf [40]. Die Schmerzqualität wird von den Patienten als klopfend und tief beschrieben, mit Zunahme bei Belastung. Die Hüftkopfn nekrose zeigt einen progredienten Verlauf, in dessen Rahmen es oft in einem Zeitraum von 2 Jahren durch subchondrale Frakturen zu einer Destruktion der Gelenkfläche kommt. Folge ist meist eine schmerzhaft e Bewegungseinschränkung, die besonders die Innenrotation des Femurs im Hüftgelenk betrifft. [21, 24, 40, 41]

Die aktuelle Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) mit dem Titel „Atraumatische Femurkopfnekrose des Erwachsenen“ [42-44] aus dem Jahr 2013 empfiehlt zur orientierenden Primärdiagnostik der ON im Hüftkopf eine Röntgen-Aufnahme des Hüftgelenks [42]. Bei unauffälligem Röntgenbild und anhaltenden Beschwerden wird eine MRT-Aufnahme beider Hüftgelenke empfohlen. Zur Einteilung der radiologischen Befunde des MRTs wird die Klassifikation der internationalen Association Research Circulation Osseus (ARCO) empfohlen. Obwohl die ARCO-Klassifikation niemals in einem Journal publiziert wurde wird sie in der S3-Leitlinie aufgrund ihrer praktischen Relevanz empfohlen [42]. Der empfohlene Untersuchungsalgorithmus wird in Abb. 1 zusammengefasst.

Röntgenbild beider Hüftgelenke in 2 Ebenen				
Keine ON im Hüftkopf		ON im Hüftkopf		
MRT beider Hüftgelenke				
Unauffällig		ON im Hüftgelenk		
Re-MRT (nach 6-8 Wochen)		ARCO Stadium		
		I	II	III
		CT (subchondrale Frakturen?)		

Abb. 1 Untersuchungsalgorithmus der ON im Hüftkopf (modifiziert nach Reppenhagen et al.[45])

Die ON stellt sich im MRT als Signalsteigerung in den fettunterdrückten Wichtungen (z.B. STIR) mit einem korrespondierenden fettäquivalenten Signal in der T1-Wichtung mit umgebender bandartiger Signalabsenkung dar [42]. Diese bandartige Abgrenzung ist dabei das pathognomonische Zeichen einer ON [46].

1.5 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit soll die Auswertung, Evaluation sowie Quantifizierung von Hüftgelenksfunktion und chronischen Veränderungen im Hüftgelenk nach einer Strahlentherapie bei Prostatakarzinom sein und damit eine Grundlage für evidenzbasierte Empfehlung zur Dosisreduktion bereit zu stellen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienanlage

Die vorliegende Arbeit stellt eine Kohortenstudie zu radiogenen Hüftgelenksveränderungen nach konformaler Strahlentherapie der Beckenregion an Patienten mit Prostatakrebs dar. Die Auswahl erfolgte anhand der Behandlungsaufzeichnungen der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD).

Patienten, die wegen eines Prostatakarzinoms bestrahlt wurden, stellen ein homogenes Patientenkollektiv dar, um radiogene Spätschäden am Knochen zu untersuchen. Bei ihnen wurde die Hüfte mit einer hohen Dosis belastet, die Inzidenz des Krebsleidens ist hoch genug (1990 [47]: 106.000 Neuerkrankungen in den USA; 2016 [48]: 180.890 Neuerkrankungen in den USA) und die Prognose ist gut genug um Langzeitschäden zu untersuchen.

Bereits im Jahr 2008 erfolgte die Auswertung der Bestrahlungstechniken und der Strahlendosen durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin (Anna Chang). Darüber hinaus war ein zweiter wissenschaftlicher Mitarbeiter (Robert Reiff) für die Koordination und Dokumentation der Anamneseerhebung und der klinischen, sowie radiologischen Diagnostik zuständig.

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf begutachtet (Nummer 2563) und nach positivem Votum an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Kooperation mit der Orthopädischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

Die Auswahl der Patienten erfolgt durch eine Computerabfrage der Patientendatei der Klinik für Strahlentherapie des UKDs in der HeLAX-Datenbank. Mit Hilfe eines standardisierten, postalischen Anschreibens erhielten Patienten aus den Jahren 1997 bis 2002 Informationen über die Studie. Nach Kontaktaufnahme durch die benachrichtigten Patienten folgte ein Telefonat, um das Interesse und die Eignung zur Teilnahme an der Studie einzuschätzen. Vor Aufnahme in die Studie wurde jeder Patient über Ziele, Vorteile und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt. Eine schriftliche Zustimmung war ebenfalls Voraussetzung.

Es wurden nur Patienten ausgewählt, die wegen eines nicht metastasierten Prostatakarzinoms in primärer oder adjuvanter Intention im UKD im Zeitraum von 1997 bis 2002 behandelt wurden und für die eine schriftliche Dokumentation der Dosisverteilung vorlag. Darüber hinaus wurde ein follow-up (Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Bestrahlung und Zeitpunkt der Untersuchung) von mindestens 5 Jahren festgelegt. Diese Zeitspanne war zur klinischen Manifestation und radiologischen Demaskierung der bestrahlungsinduzierten Schäden als nötig erachtet worden.

Zum Ausschluss aus der Studie führte eine verabreichte systemische Kortisontherapie, sowie eine applizierte Chemotherapie, wenn diese von den Patienten unabhängig von der Dauer der Therapie im Anamnesege spräch angegeben wurde. Beide Therapieformen werden in der Literatur als direkte

oder indirekte Auslöser einer ON beschrieben [25-27]. Ebenso führten jegliche Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung und beidseitig implantierte Hüfttotalendoprothesen, als Einschränkungen des im Studienprotokoll festgelegten Untersuchungsalgorithmus, zu einem Ausschluss aus der Studie. Patienten mit einer bekannten ossären Metastasierung wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen, da die klinische und radiologische Differenzierung zwischen Knochenmetastasen und bestrahlungsinduzierten Schäden des Hüftkopfes für nicht valide möglich erachtet wurde. Gleiches galt für eine erneute Bestrahlungsserie der Beckenregion, da diese ein nicht kontrollierbarer und konfundierender Faktor der bestrahlungsinduzierten Veränderungen am Hüftgelenk darstellt.

Das zu Beginn im Studienprotokoll festgelegte Ausschlusskriterium einer Hormontherapie mit steroidalen Antiandrogenen und LHRH-Agonisten, als möglichen Auslöser von Osteonekrosen [28, 29], wurde aufgrund der beträchtlichen Anzahl von betroffenen Patienten verworfen. Diese wurde aber trotzdem als möglicher Risikofaktor für die Bildung einer Osteonekrose schriftlich dokumentiert.

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Klinische Diagnostik

2.3.1.1 Anamnese

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden die Studienteilnehmer aufgefordert Auskunft über ihren momentanen gesundheitlichen Zustand zu geben. Ziel war es einen umfassenden Überblick über die Patienten zu erhalten, um schon anamnestisch erste Risikofaktoren für einen Schaden am Hüftgelenk zu detektieren.

So mussten die Patienten Angaben zu ihrer klinischen Vorgeschichte machen. Darunter, ob sie bereits eine Fraktur im Bereich des Beckens, des Schenkelhalses und des Femurs erlitten hatten. Diese werden in der Literatur [25] als begünstigende Faktoren für die Entwicklung einer Femur- oder Acetabulum-Nekrose benannt und als Kategorie „*Trauma*“ in der Anamnese erhoben. Genauso wurde das Vorhandensein von implantierten Hüftendoprothese erfragt. Dokumentiert wurde ebenfalls, ob Patienten regelmäßig dem Tauchsport nachgingen und die damit verbundene Caisson-Krankheit als Risikofaktor der ON zu erfassen [25].

Des Weiteren mussten die Patienten eine ausführliche Medikamenten-Anamnese angeben. Ebenso wurde das Vorhandensein nutritiver Toxine – Nikotin- und Alkoholkonsum – als in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für die Ausbildung einer ON erhoben [25].

Darüber hinaus mussten die Patienten ausführliche Angaben über Vorerkrankungen machen, um Krankheiten zu detektieren, die mit der Ausbildung einer Osteonekrose assoziiert sind. Darunter fallen Stoffwechselerkrankungen wie Hyperurikämie [31] und Amyloidose [30] sowie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie [25], bestimmte Speicherkrankheiten wie Morbus Wilson [32, 33], Hämochromatose [34, 35] und Morbus Gaucher [25, 36] und

Gerinnungsstörungen wie Koagulopathien (Protein c/s-Defizit/ APC-Resistenz) [49], Sichelzellenanämie und Thalassämie [25], Thrombophilie [38], außerdem gastrointestinale Erkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und eine Pankreatitis [25] und rheumatologische Erkrankungen wie der Morbus Behcet [39].

Schließlich wurde der aktuelle PSA-Wert erfasst und die Patienten zu möglichen Rezidiven oder Metastasen sowie eventuell weiteren Bestrahlungen nach der Behandlung im UKD befragt. Mit Hilfe von Größen- und Gewichtsangaben wurde außerdem der Body Mass Index (BMI) jedes Probanden ermittelt.

2.3.1.2 Short Form 36 Health Survey

Mit Hilfe des Short Form 36 Health Survey (SF-36) wurde für jeden Patienten der Studie eine strukturierte Lebensqualitätsanalyse erhoben. Der SF-36 dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Erkrankungen. Er wurde für den klinischen Alltag und die klinische Forschung konzipiert [50]. Studien haben gezeigt, dass der SF-36 ein gutes Maß für den physischen Gesundheitszustand darstellt, aber auch für psychische Fragestellungen geeignet ist [51, 52]. Er zeichnet sich durch eine leichte Durchführbarkeit und Verständlichkeit aus, was den Patienten die Bearbeitung erleichtert [53]. Er wurde bereits in Studien mit Patienten angewendet, die sich einer pelvinen Bestrahlung bei Prostata-Ca unterziehen mussten [54].

Mittels eines Fragebogens bestehend aus insgesamt 36 Fragen, die zu 8 Unterkategorien zusammengefasst werden, teilen die Patienten ihren subjektiven Gesundheitsstatus mit. Dabei liegt der Fokus auf psychischen, körperlichen und sozialen Aspekten [51]. Die 8 Unterkategorien lauten:

1. Körperliche Funktion
2. Körperliche Rollenfunktion
3. Körperliche Schmerzen
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
5. Vitalität
6. Soziale Funktionsfähigkeit
7. Emotionale Rollenfunktion
8. Psychisches Wohlbefinden

Die einzelnen Fragen können von den Patienten mit „Ja“ oder „Nein“, mehrstufig oder ordinalskaliert von 1 bis meistens 5 beantwortet werden. Zusätzlich können die Unterkategorien zu einer körperlichen sowie einer psychischen Summenskala zusammengefasst werden. Hierbei bilden die ersten 4 Unterkategorien die körperliche und zweiten 4 Unterkategorien die mentale Summenskala. [53]

Im Zuge der Auswertung erfolgte eine Rekodierung der Ausgangswerte. Bei Fragen mit einer positiven Polung wurde diese beibehalten und bei Fragen mit einer negativen Polung erfolgte die Umpolung der Werte. Alternativ mussten Fragen über einen festen Umrechnungsfaktor kalibriert

werden. Im Anschluss wurden alle zu einer Skala gehörenden Skalenrohwerde addiert. Die Summe der jeweiligen Skalen wurde darauf mit der in Abb. 2 beschriebenen Formel in einen Wert zwischen 0 und 100 transformiert.

$$\text{Transformierte Skala} = \frac{(\text{tatsächlicher Rohwert} - \text{niedrigst möglicher Rohwert})}{\text{Mögliche Spannweite der Rohwerte}} \cdot 100$$

Abb. 2 **Transformationsformel des SF-36**

Die Zusammenfassung der Unterkategorien in eine körperliche und psychische Summenskala erfolgte gemäß publizierter Richtlinien [55]. Dabei wurde eine z-Transformation der einzelnen Skalenwerte durchgeführt, gefolgt von einer Multiplikation mit dem jeweiligen Koeffizienten des körperlichen und psychischen Faktors und der Bildung der Summe. Schließlich wurden die beiden Rohwerte so transformiert, dass der Mittelwert bei 50 liegt und die Standardabweichung 10 beträgt. So ließen sich Werte über 50 als überdurchschnittlich und Werte unter 50 als unterdurchschnittlich im Vergleich zur Normstichprobe interpretieren. Beim gesamten Rechnungsvorgang wurden, wie von Ellert et al. [55] empfohlen, die amerikanischen Gewichte zur Ermittlung der beiden Summenskalen verwendet. Dies geschah im Hinblick auf die internationale Vergleichbarkeit der Werte und eine Vereinfachung der Berechnung. Für ein männliches Kollektiv gelten Normalwerte für die körperliche Summenskala von 49,26 Punkten (SD 8,87) und für die psychische Summenskala von 51,92 Punkten (SD 8,00)[55]. Speziell für eine männliches Kollektiv mit einem Alter von 70 bis 79 Jahren gelten Normalwerte für die körperliche Summenskala von 42,71 Punkten (SD 11,68) und für die psychische Summenskala von 53,98 Punkten (SD 7,39)[55].

2.3.1.3 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung sollte es zum Ziel haben mögliche Funktionseinschränkungen und Deformitäten, Hüftgelenksschmerzen sowie die Hüftgelenksbeweglichkeit standardisiert zu erfassen. Hierbei wurden beide Hüften getrennt voneinander untersucht.

Eine initiale Inspektion des Gangbildes und der Anatomie erfasste Funktionseinschränkungen und Deformitäten. Hüftgelenksschmerzen sollten durch manuellen Druck auf die Leiste, Beklopfen der Fußsohle mit der Faust und manuellen Druck auf die Ferse detektiert werden. Darüber hinaus wurde die allgemeine Schmerzsymptomatik im Hüftgelenk unter Verwendung einer numerischen Rating-Skala (NRS) erhoben. Hierbei gab es einen Wertebereich von 0 bis 10, wobei 0 für Schmerzlosigkeit und 10 für den stärksten Schmerz steht, den der Patient sich vorstellen kann. [56, 57]

Die Hüftgelenksbeweglichkeit wurde gemäß der Neutral-Null-Methode erhoben [58]. Ausgangsstellung (Neutral-Stellung) ist der aufrechte Stand mit geschlossenen Beinen und anliegenden Armen, die Daumen zeigen dabei nach vorne. Die Beweglichkeit des Hüftgelenks, gemessen in Grad, wird in Abweichung von dieser Stellung angegeben. Erhoben wurde das Bewegungsausmaß in Flexion/Extension (110°-140°/0°/10°-20°), Innenrotation/Außenrotation (20°-40°/0°/30°-50°) und in Abduktion/Adduktion (40°-60°/0°/20-30°), wobei die Untersuchung von Innen- und Außenrotation des Hüftgelenks bei 90° Flexion des Kniegelenkes erfolgte [59].

Im Hinblick auf eine mögliche Läsion des Labrum acetabulare wurde auf ein femoroacetabuläres Impingementzeichen geachtet. Hierzu wurde ein Labrumprovokationstest durchgeführt, welcher bei einer schmerzhaften Kombinationsbewegung aus Flexion, Adduktion und Innenrotation positiv ist. [60]

2.3.1.4 Harris-Hip-Score

Der Harris Hip Score (HHS) dient der objektiven Erfassung von klinisch-funktionellen Einschränkungen, die das Hüftgelenk betreffen oder durch dieses verursacht werden. Er wurde das erste Mal 1969 bei Patienten mit traumatischer Arthritis bei Frakturen im Acetabulum und dislozierten Hüftgelenken verwendet [61]. Der HHS wurde bereits in Studien mit Patienten verwendet, die sich einer Radiotherapie bei Prostatakarzinom unterziehen mussten [54].

Für die vorliegende Studie wurde eine in die deutsche Sprache übersetzte Version verwendet [62]. Unter anderem bei Kim et al. [54] diente diese der funktionellen Einschätzung des Hüftgelenks nach Implantation einer zementfreien totalen Hüftendoprothese nach radiogenen Hüftgelenksschäden bei Prostatakrebs.

In vier Kriterien – *„Schmerz, Funktion, Deformität, Beweglichkeit“* – wird der Schweregrad der Einschränkung im Hüftgelenk in mehreren Merkmalen mit Punkten bewertet. Unter Verwendung eines Fragebogens, in dem die einzelnen Merkmale aufgeführt sind, konnten die Patienten die Kriterien Schmerz und Funktion selbstständig ausfüllen. Im Anschluss an die körperliche Untersuchung konnte der Untersucher die Kriterien Deformität und Beweglichkeit ergänzen. Die maximale Punktzahl des HHS beträgt 100 Punkte, wobei das Kriterium *„Funktion“* mit 47 Punkten am stärksten gewichtet wird, gefolgt von *„Schmerz“* (44 Punkte), *„Beweglichkeit“* (5 Punkte) und *„Deformität“* (4 Punkte) [62]. Die Auswertung der Punktzahl erfolgt durch eine in der Literatur beschriebenen Einteilung in vier Kategorien: *„Exzellentes Ergebnis“* (90 bis 100 Punkte), *„Gutes Ergebnis“* (80 bis 89 Punkte), *„Durchschnittliches Ergebnis“* (70 bis 79 Punkte) und *„Schlechtes Ergebnis“* (weniger als 70 Punkte) [61].

2.3.2 Radiologische Diagnostik

2.3.2.1 Röntgen

Zu Beginn der radiologischen Diagnostik sollte die Untersuchung mit Röntgenstrahlung einen Überblick über die Achsenverhältnisse im Hüftgelenke liefern, aber auch eine vorhandene Arthrose klassifizieren und andere radiologische Zeichen wie etwa das femoroacetabulären Impingement detektieren.

Die Anfertigung der Röntgenbilder wurde im Anschluss an die klinische Untersuchung ebenfalls in der Orthopädischen Klinik des UKD durchgeführt. Hierzu wurde bei jedem Patienten eine Beckenübersichtsaufnahme im anterior-posterioren (a.p.) Strahlengang angefertigt. Der Patient liegt dabei mit gestreckten und um 15-20° innenrotierten Beinen in Rückenlage [63]. Ebenso wurden Aufnahmen in Lauenstein-Technik beidseits im Liegen angefertigt. Dabei befindet sich das

Hüftgelenk 45° gebeugt sowie 45° abduziert und das Kniegelenk in 90° Beugehaltung [60, 63]. Diese Technik der Röntgenaufnahme ermöglicht eine gute Darstellung von Hüftkopf und Oberschenkelhals. Die Befundung der Röntgenbilder erfolgte im Anschluss mit Hilfe eines standardisierten Auswertungsbogens durch einen Facharzt der Orthopädie.

Zu jeder Röntgen-Aufnahme wurde die Bildqualität von „*sehr gut*“, über „*gut*“ und „*mäßig*“ bis „*schlecht*“ eingeteilt. Das Vorhandensein eines Gelenkersatzes wurde dokumentiert.

Des Weiteren wurden typische Arthrosezeichen, wie subchondrale Sklerosierung, osteophytäre Randbauten, subchondrale Zystenbildungen in Hüftpfanne oder -kopf, eine Inkongruenz sowie eine Gelenkspaltverschmälerung im Hüftgelenk, für beide Hüftgelenke erhoben [64]. Gelenkspaltverschmälerungen wurden sowohl medial, als auch kranial befundet, wobei als Normwerte medial 4-5 mm und kranial 3-4 mm galten. Mit Hilfe der erhobenen Daten erfolgte die Einteilung der Arthrose gemäß der röntgenologischen Klassifikation nach Tönnis [65], wie in Tabelle 2 aufgeführt.

Grad 0	Keine Arthrose-Zeichen
Grad 1	Vermehrte Sklerosierung von Kopf und Pfanne, geringe Gelenkspaltverschmälerung, geringer Randwulstanbau
Grad 2	Kleine Zysten in Kopf und Pfanne, zunehmende Gelenkspaltverschmälerung, mäßige Kopfentrundung
Grad 3	Große Zysten in Kopf oder Pfanne, starke Gelenkspaltverschmälerung bis zur völligen Aufhebung, starke Kopfentrundung, Nekrose

Tabelle 2 **Röntgenologische Arthrosegrade nach Tönnis [65]**

Darüber hinaus wurden Schenkelhalshöcker und eine Retroversion des Acetabulums dokumentiert. In einem sich in Retroversion befindenden Acetabulum liegt der superiore Anteil des superolateralen Randes als anteriore Linie des Acetabulums lateral des posterioren Randes des Acetabulums. Im weiteren Verlauf kreuzt die anteriore Linie die posteriore, was in der Literatur als Cross-over-Zeichen bezeichnet wird [66].

Des Weiteren wurde der Zentrum-Ecken-Winkel (CE-Winkel) nach Wiberg [58] und der Centrum-Collum-Diaphysen-Winkel (CCD-Winkel) in der Frontalebene bestimmt. Der CE-Winkel befindet sich zwischen der senkrechten Linie durch das Zentrum des Hüftkopfes und der Verbindungslinie zwischen dem Zentrum des Hüftkopfes und dem Pfannenerker. Er ermöglicht damit Rückschlüsse auf die Überdachung des Hüftkopfes durch das Acetabulum, entsprechend der Größe der Tragfläche, und ist der wichtigste Indikator für die mechanische Qualität des Hüftgelenks. Die erhobenen CE-Winkel wurden in die Abweichungsgrade nach Tönnis eingeteilt, wie in Tabelle 3 demonstriert [65]. Zusammen mit dem Cross-over-Zeichen, den Schenkelhalshöckern und dem Labrumprovokationstest aus der klinischen Untersuchung gehört ein kleiner CE-Winkel zum klinischen Bild des femoroacetabulären Impingement [60].

Alter (Jahre)	Normalwert (Mittelwert)	Grad 1 (normal)	Grad 2 (leicht pathologisch)	Grad 3 (schwer pathologisch)	Grad 4 (extrem pathologisch)
18-50	35°	≥ 30°	≥ 20°–< 30°	≥ 5°–< 20°	< 5°

Tabelle 3 **CE-Winkel Klassifikation nach Tönnis [65]**

Der CCD-Winkel dient der Beurteilung von Fehlstellungen zwischen Femur-Diaphysen-Achse und Schenkelhals-Achse. Winkel zwischen 125° und 140° gelten als normwertig. Winkel größer 140° gelten als vergrößert und werden als Coxa valga bezeichnet. Analog dazu werden Winkel kleiner 125° als Coxa vara bezeichnet. [67]

Abschließend wurden röntgenologische Zeichen von stattgefundenen Frakturen, Zeichen für Osteopenie, Metastasen und Osteonekrosen dokumentiert.

2.3.2.2 Sonographie

Die sonographische Untersuchung der Hüftgelenke wurden mit einem Linearschallkopf mit einer Schallfrequenz von 7,5 MHz im Längs- und Querschnitt durchgeführt. Aufgrund der guten Beurteilbarkeit der Weichteile besitzt die Sonographie einen hohen Stellenwert in der Identifikation von einem Erguss oder einer Synovialitis [64, 68]. Adamietz et al. [69] beschreibt zudem die Anwendung am Schultergelenk nach Radiotherapie bei Tendinosis calcarea (kalzifizierende Tendinitis). Darüber hinaus spielt der Einsatz der Sonographie in der Diagnostik des Morbus Perthes, einer aseptischen Osteonekrose des kindlichen Hüftkopfes, eine wichtige Rolle. Dort ermöglicht die Untersuchung die Darstellung von Gelenkspalt, Femurkopf, Stellung des Kopfes zum Acetabulumrand sowie die Beurteilung von intraartikulären Ergüssen. [70]

Als Zeichen einer Entzündung im Hüftgelenk wurden die Patienten auf das Vorliegen eines Gelenkergusses, einer Synovialitis und einer Kapselfibrose im Hüftgelenk untersucht. Um einen vorhandenen Gelenkerguss quantifizieren zu können, wurde zudem die Kapseldistension in Millimeter im Längsschnitt zwischen Schenkelhals und Gelenkkapsel ermittelt. Eine seitendifferente Kapselanhebung > 3 mm gilt als sicheres Zeichen für einen Erguss im Gelenk. Hüftgelenksergüsse stellen sich mit einer variablen Echogenität dar und lassen sich wie in der MRT in der Sonographie bereits ab einer Menge von 5 ml nachweisen. [68, 71]

Darüber hinaus wurden die Hüftgelenke auf eine Gelenksinkongruenz – Anzeichen einer Arthrose – untersucht [64].

Nebenbefundlich wurde auf eine Thrombose, eine Bursitis trochanterica und eine heterotopie Ossifikation als pathologische Veränderung in der Umgebung des Hüftgelenkes geachtet. Die Bursitis trochanterica kann Folge eines akuten Traumas sein oder der Zustand nach Dauerreizung im Gelenk nach chronischer mechanischer Überbelastung [72]. Die heterotopie Ossifikation (Myositis ossificans) kann Folge eines akuten Traumas der Hüfte oder einer Überbeanspruchung der Hüftmuskulatur sein [64]. Der heterotopen Ossifikation geht meistens in einer entzündlichen Phase eine tiefe Beinvenenthrombose voraus [73]. Typisch für eine Thrombosierung der Venen in der

Beckenregion ist die fehlende oder eingeschränkte Kompression des Gefäßes aufgrund des erhöhten hydrostatischen Druckes distal des Thrombus [74].

2.3.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) sollte als dritten und letzten Teil der radiologischen Diagnostik die Möglichkeit bieten Knochenödeme, als radiologische Zeichen einer möglichen Osteonekrose oder Insuffizienzfraktur, bereits in einem frühen Stadium zu detektieren. Die Röntgen-Diagnostik und die Sonographie decken aseptische Osteonekrosen erst in einem fortgeschrittenen Stadium auf. Die Kernspintomographie der Hüftgelenke sollte diese diagnostische Lücke mit einer Spezifität von 98% und einer Sensitivität von 97% schließen [75]. Darüber hinaus wurden ergänzend zur Sonographie Zeichen einer chronischen Hüftgelenksreizung, wie ein Gelenkerguss und eine Kapseldistension dokumentiert.

Hierzu wurde eine Short-tau-inversion-recovery-Sequenz (STIR) in koronarer Ausrichtung und eine Sequenz in T1-Wichtung in axialer Schnittbildgebung speziell zum Nachweis eines Knochenmarködems nativ mit 8 mm Bildabstand durchgeführt. Bei der STIR-Sequenz wird durch Wahl einer kurzen Inversionszeit eine Suppression des Fettsignals erreicht. Dadurch werden Knochenödeme mit einem höheren Kontrast dargestellt. In der T1-Wichtung erscheinen wasserreiche Strukturen dunkel und Fett hell. Studien haben gezeigt, dass Osteonekrosen des Hüftkopfes auch ohne Einsatz von intravenösem Kontrastmittel durch eine Kombination von einer T1-Wichtung und einer STIR-Sequenz radiologisch dargestellt werden können. [19, 75]

Zur Vermeidung von Klaustrophobie bedingten Untersuchungsabbrüchen wurde die MR-Untersuchung in einem offenen Gerät der Firma Siemens (Siemens MR Open) mit 0,28 Tesla durchgeführt. Für Patienten mit einem Körpergewicht größer 100 kg erfolgte die Untersuchung in einem konventionellen MRT-Gerät (Siemens Avanto MR) mit 1,5 Tesla, da diese das zulässige maximal Gewicht des offenen Gerätes überstiegen hätten.

Mit Hilfe eines standardisierten Erhebungsbogens hat ein Facharzt für Radiologie die MRT-Aufnahmen ausgewertet. Zu jeder MR-Aufnahme wurde die Bildqualität von „gut“ über „mäßig“ bis „schlecht“ gewertet.

Bei der Aufnahmetechnik in der STIR-Sequenz wurde auf ein Flüssigkeitssignal im Gelenk geachtet. Bei einer bestehenden Kapseldistension wurde diese in die Kategorien „wenig“, „mäßig“ und „stark“ eingeteilt. Darüber hinaus wurde eine vorhandene Signalhyperintensität im Hüftkopf detailliert unter Angabe der Lokalisation (*medial/zentral/lateral* im Hüftkopf oder im Acetabulum) und der Ausdehnung (<25%/25-50%/51-75%/>75%) dokumentiert. Außerdem wurde die Form der sphärischen Gelenkfläche (*rund/abgeflacht/ingesenkt*) angegeben.

In der Bildersequenz in T1-Wichtung wurde auf das Vorhandensein von Signalhypointensitäten im Hüftkopf geachtet und ob sich diese „*medial*“, „*zentral*“, „*lateral*“ im Hüftkopf oder im Acetabulum befand.

Als Spezifische Signalalteration wurde in der Studie MRT Befunde mit einer Signalsteigerung in der STIR-Sequenz mit einer korrespondierenden Signalabsenkung in der T1-Wichtung gewertet. Im Einzelfall wurde bereits bei einer alleinigen Signalhyperintensität in der STIR-Sequenz oder Signalthypointensität in der T1-Wichtung diese als Spezifische Signalalteration gewertet. Diese wurden in der Studie als Hinweis auf ein Ödem und/oder Osteonekrose in dem jeweiligen Areal gewertet und unter Verwendung der ARCO-Klassifikation eingeteilt (siehe Tabelle 4) [76]. Die Klassifikation wurde in ihrer letzten Fassung 1993 in einem Newsletter der Organisation veröffentlicht. Im Stadium 0 ist die radiologische Bildgebung blande, einzig in der Histologie zeigt sich die Nekrose. Im Stadium 1 zeigt sich im MRT eine subchondrale Nekrose mit reaktivem Randsaum. Im Stadium 2 zeigen sich zusätzlich im Röntgen osteopenische Areale, bei einem gleichzeitig normal erhaltenen Gelenkspalt. Im Stadium 3 zeigen sich im Röntgen und MRT subchondrale Frakturen und eine Abflachung des Femurkopfes, bei einem normal weiten Gelenkspalt. Im Stadium 4 zeigt sich eine Abflachung des Femurkopfes und eine Gelenkspaltverschmälerung. In der Studie war kein Patient fortgeschrittener als ARCO 3. [42]

Die ON stellt sich im MRT als Signalsteigerung in den fettunterdrückten Wichtungen (z.B. STIR) mit einem korrespondierenden fettäquivalenten Signal in der T1-Wichtung mit umgebender bandartiger Signalabsenkung dar [42].

Stadium	Bildgebung	Befund	Besonderheiten
0	Röntgen/ MRT/ Szintigraphie	Normal	Nekrosezeichen in der Histologie
1	Röntgen/CT MRT	Normal Subchondrale Nekrose mit reaktivem Randsaum	Subklassifikation nach Lokalisation: A: medial B: zentral C: lateral
2	Röntgen MRT	Fleckförmige Verdichtungen osteopenische Areale, aber normaler Gelenkspalt Subchondrale Nekrose mit reaktivem Randsaum	Subklassifikation nach Größe in %: A: klein (<15 %) B: mittel (15-30 %) C: groß (>30 %)
3	Röntgen/ MRT	Subchondrale Fraktur in Form einer sichelförmigen Aufhellungszone, dem sog. „crescent sign“ und Abflachung des Femurkopfes bei normal weitem Gelenkspalt	
4	Röntgen/ MRT	Entwicklung einer Arthrosis deformans, Abflachung des Hüftkopfes und Gelenkspaltverschmälerung	

Tabelle 4 **Stadieneinteilung der Hüftkopfnekrose der ARCO nach Gardeniers[76]**

Abschließend wurde das Vorhandensein von Metastasen als auch Insuffizienzfrakturen im Hüftkopf und Acetabulum dokumentiert.

2.3.3 Dosimetrische Untersuchung

2.3.3.1 Definition des Risikoorgans „Hüftgelenk“

Zur Dosisermittlung und -Auswertung mussten einheitliche Strukturen im Risikoorgan „Hüftgelenk“ festgelegt werden, um vergleichbare Werte für jeden Patienten des Studienkollektives zu erhalten. Als erste von zwei Risikostrukturen wurde die Struktur „Hüftkopf“ als Kugel aus in der Horizontalebene übereinander liegenden Kreisen festgelegt (siehe Abb. 3). Die zweite Risikostruktur „Proximaler Femur“ ergibt sich als Summe aus der vorher definierten Risikostruktur „Hüftkopf“ und dem Schenkelhals bis zur Oberkante des Trochanter minor. Dieser wurde manuell eingezeichnet. Diese Einteilung entspricht dem Vorschlag der European Organisation for Research on Treatment of Cancer (EORTC) [77].

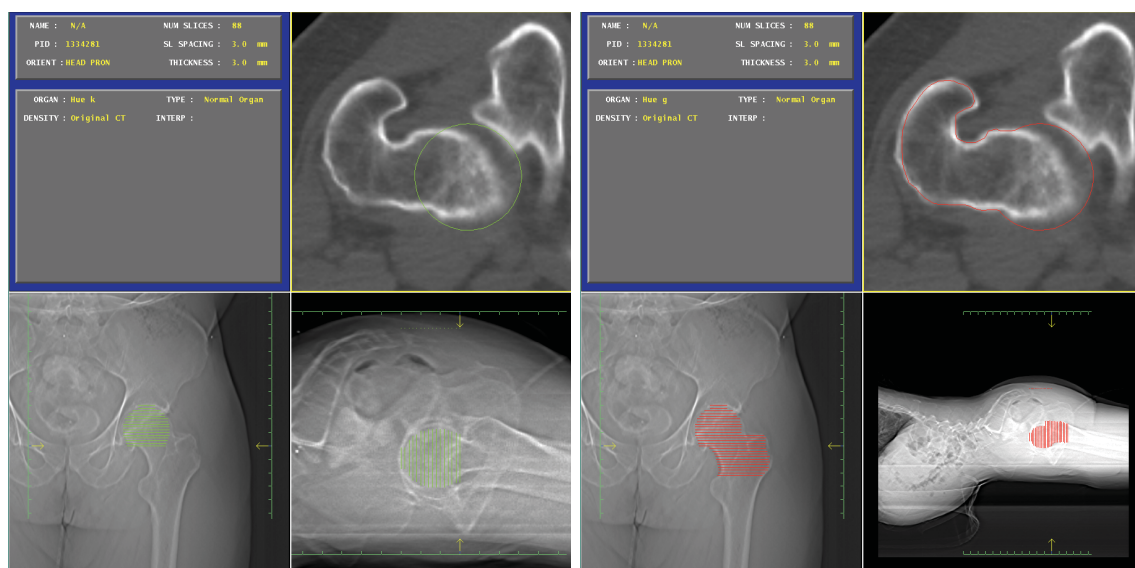


Abb. 3 Risikoorgane „Hüftkopf“ (links) und „Proximaler Femur“ (rechts) am Helax-TMS Planungssystem

2.3.3.2 Bestrahlungstechniken

Die Bestrahlungsplanung erfolgte als 3D-konformale Strahlentherapie mit Hilfe des Helax-Planungssystems auf Grundlage einer CT-Untersuchung der jeweiligen Patienten in Bauchlage. Die therapeutische Bestrahlung erhielt das Studienkollektiv mit einem Linearbeschleuniger vom Typ Phillips SL 14/SL 25 mit 6 und 25 MeV.

Die einzelnen Patienten erhielten die Bestrahlung in verschiedenen 4- oder 6-Mehrfeldertechniken. In der 4-Felder-Technik (4F-Box) bestrahlt der Linearbeschleuniger die Patienten in jeweils zwei gegenüberliegenden Feldern in anterior-posteriorer sowie in lateraler Ausrichtung. Die Gantrywinkel betragen in diesem Fall 0°, 90°, 180° und 270°. Analog zur 4-Feldertechnik haben die 6-Feldertechniken gemeinsam, dass ebenfalls in lateraler Ausrichtung im Winkel 90° und 270° bestrahlt wurde. Bei der 6F-45/45-Technik betragen die Gantrywinkel zusätzlich 45°, 135°, 225° und 315°, bei der 6F-35/35 Technik 55°, 125°, 235° und 305° und bei der 6F-25/50-Technik 65°, 140°,

220° und 295° (siehe Abb. 4). Darüber hinaus wurden Patienten auch mit modifizierten 5- oder 6-Mehrfeldertechniken behandelt.

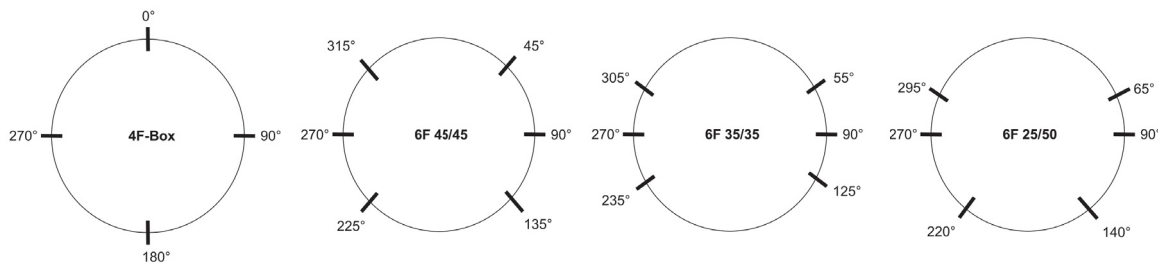


Abb. 4 Schematische Darstellung der untersuchten Bestrahlungstechniken

2.3.3.3 Dosis-Volumen-Histogramme

Zu den vordefinierten Risikostrukturen „Hüftkopf“ und „Proximaler Femur“ wurde bei jedem Patienten das passende Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) berechnet. So ergaben sich für jeden Patienten 4 DVH-Diagramme (siehe Abb. 5): Für jede Körperhälfte jeweils ein Diagramm für die Risikostruktur „Hüftkopf“ und „Proximaler Femur“.

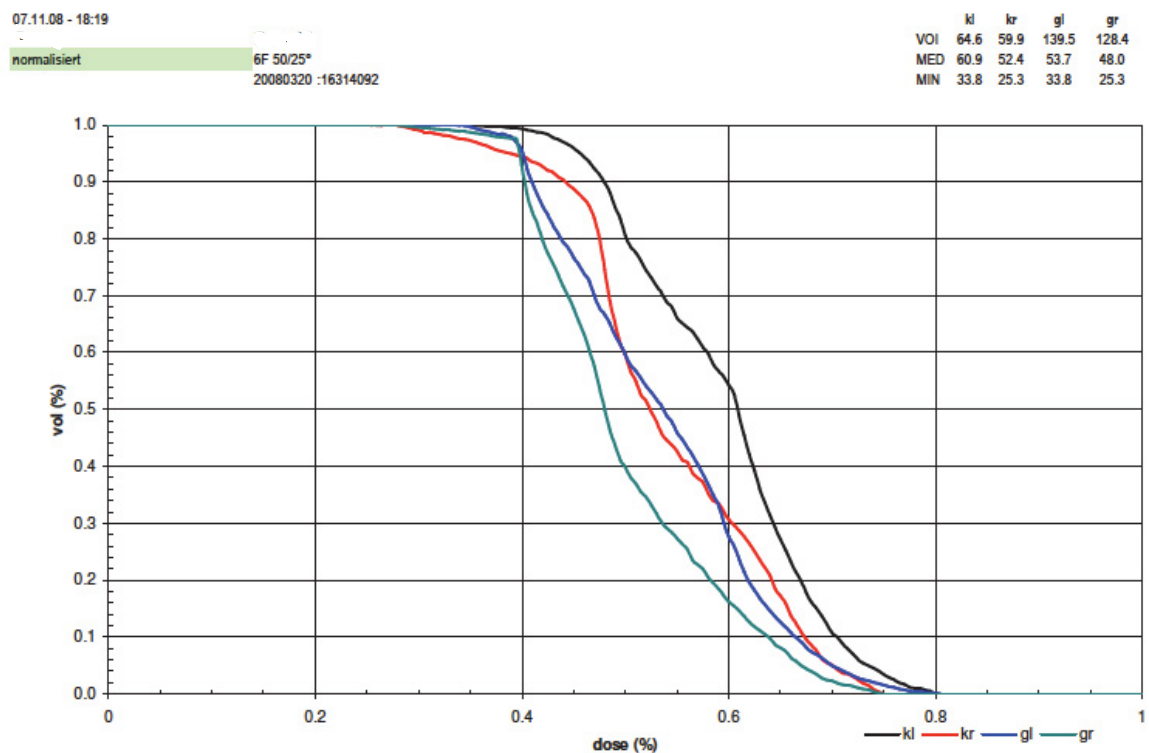


Abb. 5 Beispiel DVH eines Patienten des Kollektivs

„kl“: Risikostruktur „Hüftkopf“ links; „kr“: Risikostruktur „Hüftkopf“ rechts; „gl“: Risikostruktur „Proximaler Femur“ links; „gr“: Risikostruktur „Proximaler Femur“ rechts

DVHs geben Auskunft über die kumulative Dosisbelastung eines Volumens bzw. Organs, die durch die Bestrahlung entsteht [9]. Dazu erfolgt die genaue Berechnung der Dosis für jedes Voxel des untersuchten Körpervolumens. Ein Voxel bezeichnet dabei einen Gitterpunkt in einem dreidimensionalen Gitter der untersuchten Struktur. Grafisch dargestellt wird das absolute oder

prozentuale Volumen (y-Achse), das mit einer bestimmten absoluten oder prozentualen Dosis größer oder gleich der auf der x-Achse aufgelisteten Dosis belastet wurde. Das DVH stellt die kumulative räumliche Dosisverteilung dar. Prozentuale Darstellungen sind auf die verschriebene Dosis und eine vorgegebene Struktur (Volumen) bezogen. DVHs sind wichtige Hilfsmittel in der Erstellung und Bewertung eines Bestrahlungsplanes bei der konformalen dreidimensionalen Radiotherapie. So kann eine Überdosierung in Normalgeweben, aber auch eine Unterdosierung im Tumorzielvolumen effektiv evaluiert werden, oder zwei Bestrahlungspläne im Hinblick auf die Dosisbelastung einer zu untersuchenden Struktur verglichen werden. [78]

2.3.4 Weiterführende Diagnostik

Bei allen Patienten, die in der radiologischen Diagnostik einen auffälligen Befund aufwiesen oder bei denen keine eindeutige Diagnose über eine bestehende oder vermutete Pathologie im Hüftkopf bestimmt werden konnte, wurde die Empfehlung zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik ausgesprochen. Diese Empfehlung wurde an die Hausärzte der jeweiligen Patienten adressiert, mit der Bitte die Befunde an die Studienleitung zurück zu senden.

Zum Einsatz kamen dabei, abhängig von der bisher bestehenden Verdachtsdiagnose, eine Skelettszintigraphie oder eine Wiederholung der MRT-Untersuchung der Beckenregion mit Kontrastmittelapplikation nach dem Standardprotokoll der jeweiligen Institution.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Aufarbeitung der Daten des Patientenkollektives erfolgte in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel Version 15.36. Zur statistischen Analyse und Auswertung wurden die Daten in das Programm SPSS (Statistical Package for Social Science, Version 24, 2016) überführt.

Zur Überprüfung der Daten auf eine Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (KS-Test) durchgeführt. Zur Dependenzanalyse wurden verschiedene Tests durchgeführt, um Unterschiede oder Zusammenhänge darzustellen.

Um Unterschiede hinsichtlich der zentralen Tendenz zu untersuchen wurden für normalverteilte Stichproben T-Tests für unabhängige und verbundene Stichproben durchgeführt. Ein T-Test untersucht, ob die Mittelwerte zweier Stichproben verschieden sind. Als Signifikanzniveau sind p-Werte aufgeführt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. P-Werte $<0,10$ wurden als Tendenz für einen möglichen Zusammenhang gewertet. Für nicht normalverteilte Stichproben wurden der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben und der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet. Als Signifikanzniveau wurden bei beiden Tests p-Werte aufgeführt (Interpretation s.o.). Um die Bedeutsamkeit des Ergebnisses zu werten wurde die Effektstärke r nach Cohen (d) berechnet. Beim Mann-Whitney-U-Test entsprechen r -Werte von 0,10 einem schwachen Effekt. Werte von 0,30 einem mittleren und Werte von 0,50 einem starken Effekt.

Beim Wilcoxon-Test entsprechen r-Werte von 0,10 ebenfalls einem schwachen Effekt. Jedoch Werte von 0,25 einem mittleren und Werte von 0,40 einem starken Effekt.

Um Zusammenhänge in den Daten statistisch auszuwerten wurden der Pearson Chi-Quadrat-Test, die Rangkorrelation nach Spearman und die (binär) logistische Regressionsanalyse angewendet. Der Pearson Chi-Quadrat-Test untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen zwei mindestens kategorialen Variablen besteht. Als Signifikanzniveau wurden p-Werte aufgeführt (Interpretation s.o.). Um die Stärke des Zusammenhangs auszudrücken, wurde bei 2x2-Tabellen Phi angegeben. Für größere Tabellen wurde Cramers V aufgeführt. Ab einem $V > 0,30$ wird von einem starken Zusammenhang ausgegangen. Die Rangkorrelation von Spearman untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen zwei mindestens ordinalskalierten Variablen besteht. Als Signifikanzniveau wurden p-Werte aufgeführt (Interpretation s.o.). Um die Bedeutsamkeit des Ergebnisses zu werten wurde die Effektstärke r nach Cohen (d) berechnet. Bei der Rangkorrelation nach Spearman entsprechen r-Werte von 0,10 einem schwachen Effekt. Werte von 0,30 entsprechen einem mittleren und Werte von 0,50 einem starken Effekt. Im Unterschied dazu untersucht die (binär) logistische Regressionsanalyse, ob ein Zusammenhang zwischen einer binär abhängigen Variablen und mehreren unabhängigen Variablen besteht. Voraussetzung ist, dass die abhängige Variable binär ist und die unabhängige Variable metrisch oder im Fall von kategorialer Variablen als Dummy-Variable kodiert ist. Der Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängige wurde als Odds Ratio ($\text{Exp}(B)$) angegeben, wobei die Signifikanz ebenfalls über einen p-Wert geprüft wurde. Um die Bedeutsamkeit des Ergebnisses zu werten wurde das Nagelkerke R-Quadrat und die Effektstärke r nach Cohen (d) berechnet. Bei der logistischen Regressionsanalyse entsprechen r-Werte von 0,10 einem schwachen Effekt. Werte von 0,25 entsprechen einem mittleren und Werte von 0,50 einem starken Effekt.

Für die Auswertung des Short Form 36 Health Survey (SF-36) wurde Cronbachs alpha und die korrigierte Trennschärfe (r_{it}) bestimmt. Cronbachs alpha kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und misst die Korrelation der Testitems untereinander (Interitemkorrelation). Ein Wert von 0 steht für keine interne Konsistenz und ein Wert von 1 für eine perfekte Konsistenz. Wünschenswert sind Werte $\geq 0,70$. Die korrigierte Trennschärfe (r_{it}) bewertet die einzelnen Items des SF-36. Sie gibt die Korrelation des jeweiligen Items mit dem Summenwert aller anderen Items an. Die Trennschärfe kann Werte von -1 bis +1 annehmen, wobei eine hohe Korrelation für eine hohe Gemeinsamkeit der Items spricht. Wünschenswert sind Werte von $\geq 0,10$.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

	Anzahl
Patienten (n)	226 (100%)
Patient verstorben	67 (29,65%)
Studienaufnahme vom Patienten abgelehnt	25 (11,06%)
Patient mit Ausschlusskriterien	15 (6,64%)
Patient zu schwer erkrankt	9 (3,98%)
Patient nicht erreicht	34 (15,04%)
Patient eingeschlossen	76 (33,63%)

Tabelle 5 **Bildung und Verteilung des Patientenkollektives**

Von diesen waren bereits 67 Patienten (29,65%) zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme verstorben und 34 Patienten (15,04%) konnten nicht erreicht werden. 25 Patienten (11,06%) haben die Teilnahme an der Studie abgelehnt. 15 Patienten (6,64%) konnten aufgrund der Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.2) und 9 Patienten (3,98%) aufgrund eines zu schlechten gesundheitlichen Zustandes nicht in die Studie aufgenommen werden. So konnten von den 226 identifizierten Patienten insgesamt 76 Patienten (33,63%) in die Studie eingeschlossen werden (siehe Tabelle 5).

Zwischen der Therapie und der erneuten Einbestellung der Studienpatienten lagen im Mittel 6,46 Jahre (SD 0,94 Jahre). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten im Schnitt 73,0 Jahre alt (SD 6,05 Jahre).

Von den 76 Patienten wurden ursprünglich 35 Patienten (46,05%) ausschließliche radiotherapeutisch (primär) behandelt, 35 Patienten (46,05%) adjuvant und 5 Patienten (6,58%) in Rezidiv Therapie. Bei einem Patienten war die Therapieintention durch interne Recherche nicht ermittelbar. Einen zusammenfassenden Überblick über die wichtigsten Charakteristika des Patientenkollektives gibt Tabelle 6.

Baseline-Charakteristika	
Alter bei Untersuchung	73,0 J (SD 6,05 J)
Follow-up	6,46 J (SD 0,94 J)
Antihormonelle Therapie	22 Patienten
Primäre Therapie (n)	33 Patienten
Adjuvante Therapie (n)	33 Patienten
Rezidiv Therapie (n)	3 Patienten
Dosis Prostata	65,99 Gy (SD 4,77 Gy)
Maximaldosis Hüftkopf	45,57 Gy (SD 9,02 Gy)
Mediandosis Hüftkopf	32,57 Gy (SD 8,80 Gy)
Max. D. Proximaler Femur	46,16 Gy (SD 8,47 Gy)
Med. D. Proximaler Femur	33,62 Gy (SD 6,17 Gy)
4-Felder-Technik (n)	16 Patienten
5-Felder-Technik (n)	1 Patient
6-Felder-Technik (n)	18 Patienten
4 + 6-Felder Technik (n)	36 Patienten

Tabelle 6 **Baseline-Charakteristika des Kollektives (n=76)**

3.2 Untersuchungen

3.2.1 Klinische Diagnostik

3.2.1.1 Klinische Risikofaktoren

Anamnese	Anzahl (n)
Patienten (n)	76 (100%)
Allgemeine Anamnese	
Hüft-TEP	2 (2,7%)
Trauma	8 (10,7%)
Tauchsport	4 (5,3%)
Risikofaktoren	
Alkohol	56 (74,7%)
Nikotin	51 (68,0%)
Medikamenten Anamnese	
Antithrombozytäre Therapie	37 (49,3%)
Therapie für kardiovaskuläre Risikofaktoren	56 (74,7%)
Antihypertensive Therapie	51 (68,0%)
Antihormonelle Therapie	22 (29,3%)
Vorerkrankungen	
Diabetes mellitus	17 (22,7%)
Hyperurikämie	12 (16,0%)
Amyloidose	0 (0,0%)
Hypercholesterinämie	34 (45,3%)
Hypertriglyceridämie	6 (8,0%)
Morbus Wilson	0 (0,0%)
Hämochromatose	0 (0,0%)
Morbus Gaucher	0 (0,0%)
Koagulopathien	0 (0,0%)
Sichelzell-/Thalassämie	0 (0,0%)
Thrombophilie	8 (10,7%)
Morbus Crohn	0 (0,0%)
Colitis ulcerosa	1 (1,3%)
Pankreatitis	0 (0,0%)
Morbus Behcet	0 (0,0%)

Tabelle 7 Zusammenfassung der erhobenen Risikofaktoren des Patientenkollektives

Nach Auswertung des standardisierten Fragebogens konnten für 75 Patienten (98,7%) Daten zusammengetragen werden. Für einen Patienten (1,3%) waren die Daten zum Teil nicht verwertbar. Von 75 befragten Patienten gaben 8 (10,7%) zurückliegende Frakturen im Bereich des Beckens, des Schenkelhalses oder des Femurs an („Trauma“). 2 Patienten (2,7%) gaben an bereits eine TEP – in

beiden Fällen rechtsseitig – implantiert bekommen zu haben. Außerdem gaben 4 Patienten (5,33%) an, regelmäßig dem Tauchsport nachzugehen (siehe Tabelle 7).

Darüber hinaus gaben 56 Patienten (74,67%) an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren und 51 Patienten (68,00%) bejahten einen regelmäßigen Nikotinkonsum.

Bei der Medikamentenanamnese gaben 37 Patienten (49,33%) an, eine antithrombozytäre Therapie einzunehmen, 56 Patienten (74,67%) erhielten eine Therapie bei kardiovaskulären Risikofaktoren und 51 Patienten (68,00%) erhielten eine antihypertensive Therapie. Bei 22 Patienten (29,33%) wurde zuvor im Rahmen ihrer Tumorthherapie eine antiandrogene Therapie durchgeführt. Die Auswertung der Anamnese bezüglich der Vorerkrankungen des Patientenkollektives ergab als häufigste Erkrankung (n=34, 45,33%) eine Hypercholesterinämie, gefolgt von einem Diabetes mellitus (n=17, 22,67%), einer Hyperurikämie (n=12, 16,0%), einer Thrombophilie (n=8, 10,67%) und einer Hypertriglyceridämie (n=6, 8,0%). Ein Patient (1,33%) gab eine Colitis ulcerosa als Vorerkrankung an. Dagegen wurden die restlichen Erkrankungen (Amyloidose, M. Wilson, Hämochromatose, M. Gaucher, Koagulopathien, Sichelzell-/Thalassämie, M. Crohn, Pankreatitis, M. Behcet), die in der Anamnese erhoben wurden, von keinem Patienten angegeben (siehe Abb. 6).

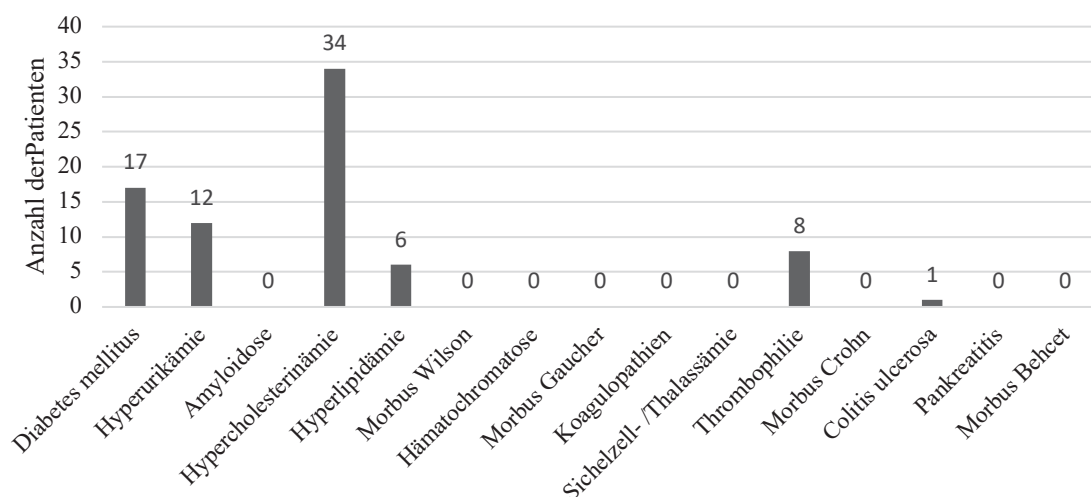


Abb. 6 Vorerkrankungen des Patientenkollektives in absoluten Zahlen (n=75)

Die Auswertung der ermittelten PSA-Werte der Patienten ergab zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Mittelwert von 0,89 ng/ml (SD 1,70 ng/ml). Die errechneten BMI-Werte lagen im Mittel bei 27,96 kg/m² (SD 3,75 kg/m²).

3.2.1.2 Short Form 36 Health Survey

Die Auswertung des SF-36 der einzelnen Patienten, sowie die Überführung der Daten in eine körperliche und psychische Summenskala werden in Tabelle 8 und Abb. 7 zusammenfassend dargestellt. Da die Daten von einem Patienten nicht auswertbar waren, konnten nur die Ergebnisse von 75 Patienten in die Auswertung eingehen.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Körperliche Summenskala	19,95	66,00	44,52	11,26
Skala 1	0	100,00	70,80	26,83
Skala 2	0	100,00	70,67	41,38
Skala 3	10,00	100,00	70,85	29,12
Skala 4	15,00	100,00	60,05	17,51
Psychische Summenskala	34,05	57,75	49,80	5,30
Skala 5	10,00	100,00	81,87	20,40
Skala 6	0	100,00	83,83	22,68
Skala 7	0	100,00	79,56	35,89
Skala 8	24,00	100,00	73,39	18,09

Tabelle 8 **Auswertung des SF-36 (n=75 Patienten)**

Skala 1: Körperliche Funktion; **Skala 2:** Körperliche Rollenfunktion; **Skala 3:** Körperliche Schmerzen; **Skala 4:** Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; **Skala 5:** Vitalität; **Skala 6:** Soziale Funktionsfähigkeit; **Skala 7:** Emotionale Rollenfunktion; **Skala 8:** Psychisches Wohlbefinden

Die Mittelwerte der Summenskalen für den körperlichen Status mit 44,52 Punkten (SD 11,26) und den psychischen Status mit 49,80 Punkten (SD 5,30) liegen beide im durchschnittlichen Bereich von 50 Punkten [55]. Die Spannweite beträgt dabei für die körperliche Summenskala 46,05 Punkte und für die psychische Summenskala 23,70 Punkte.

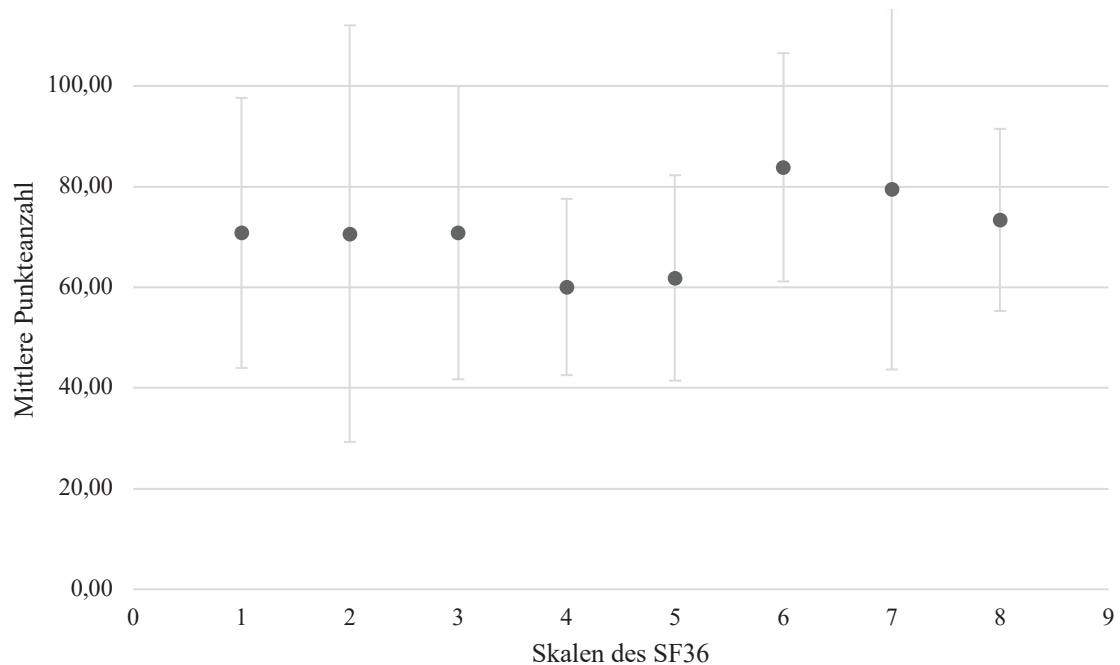


Abb. 7 **Mittelwerte und SD der einzelnen Skalen des SF36 (n= 75 Patienten)**

Skala 1: Körperliche Funktion; **Skala 2:** Körperliche Rollenfunktion; **Skala 3:** Körperliche Schmerzen; **Skala 4:** Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; **Skala 5:** Vitalität; **Skala 6:** Soziale Funktionsfähigkeit; **Skala 7:** Emotionale Rollenfunktion; **Skala 8:** Psychisches Wohlbefinden

Im Detail aufgeschlüsselt haben 46 Patienten (61,33 %) in der körperlichen Summenskala ein unterdurchschnittliches Ergebnis (<50 Punkte) und 29 Patienten (38,67 %) ein überdurchschnittliches Ergebnis (>50 Punkte) erlangt. Für die Psychische Summenskala ergaben sich für 40 Patienten (53,33 %) ein unterdurchschnittliches Ergebnis (<50 Punkte) und für 35 Patienten (46,67 %) ein überdurchschnittliches Ergebnis (>50 Punkte).

Zur Bestimmung der internen Konsistenz aller Items des SF-36 wurde Cronbachs Alpha bestimmt. Darüber hinaus wurde zur Bewertung der einzelnen Items des SF-36 die korrigierte Trennschärfe r_{it} ermittelt. Der ermittelte Wert von 0,866 für Cronbachs Alpha spricht für eine gute interne Konsistenz aller Items des ermittelten SF-36 für die vorliegende Population.

Die Werte der korrigierten Trennschärfe der einzelnen Skalen übertreffen alle den Wert von 0,5, ab dem man von einer sehr guten Korrelation der einzelnen Items spricht (siehe Tabelle 9). Den niedrigsten Wert erreicht die „Skala 7: Emotionale Rollenfunktion“ ($r_{it}=0,585$) und den höchsten Wert die „Skala 5: Vitalität“ ($r_{it}=0,762$).

	r_{it}	Cronbachs Alpha, wenn Item weggelassen
Skala 1	0,734	0,837
Skala 2	0,655	0,856
Skala 3	0,610	0,851
Skala 4	0,561	0,859
Skala 5	0,762	0,841
Skala 6	0,671	0,846
Skala 7	0,585	0,859
Skala 8	0,676	0,850

Tabelle 9 Item-Skala-Statistik des SF-36 (n=75 Patienten)

Skala 1: Körperliche Funktion; **Skala 2:** Körperliche Rollenfunktion; **Skala 3:** Körperliche Schmerzen; **Skala 4:** Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; **Skala 5:** Vitalität; **Skala 6:** Soziale Funktionsfähigkeit; **Skala 7:** Emotionale Rollenfunktion; **Skala 8:** Psychisches Wohlbefinden

In Abb. 8 wurden den Mittelwerten der Summenskalen die entsprechenden Normalwerte der amerikanischen Faktorenladung für die aktuelle deutsche Normalpopulation von 1998 [55] gegenübergestellt. Es fällt auf, dass sich keine Unterschiede der mittleren Werte des Patientenkollektives in der körperlichen und der psychischen Summenskala ergeben, da sich das Streuungsmaß der Mittelwerte überlappt. Ein t-Test zur Ermittlung von signifikanten Abweichungen der Summenskalen des Kollektivs zur Normalpopulation konnte nicht durchgeführt werden, da ein durchgeführter KS-Test keine Normalverteilung ($p=0,014$) für die Werte des Kollektivs ergab.

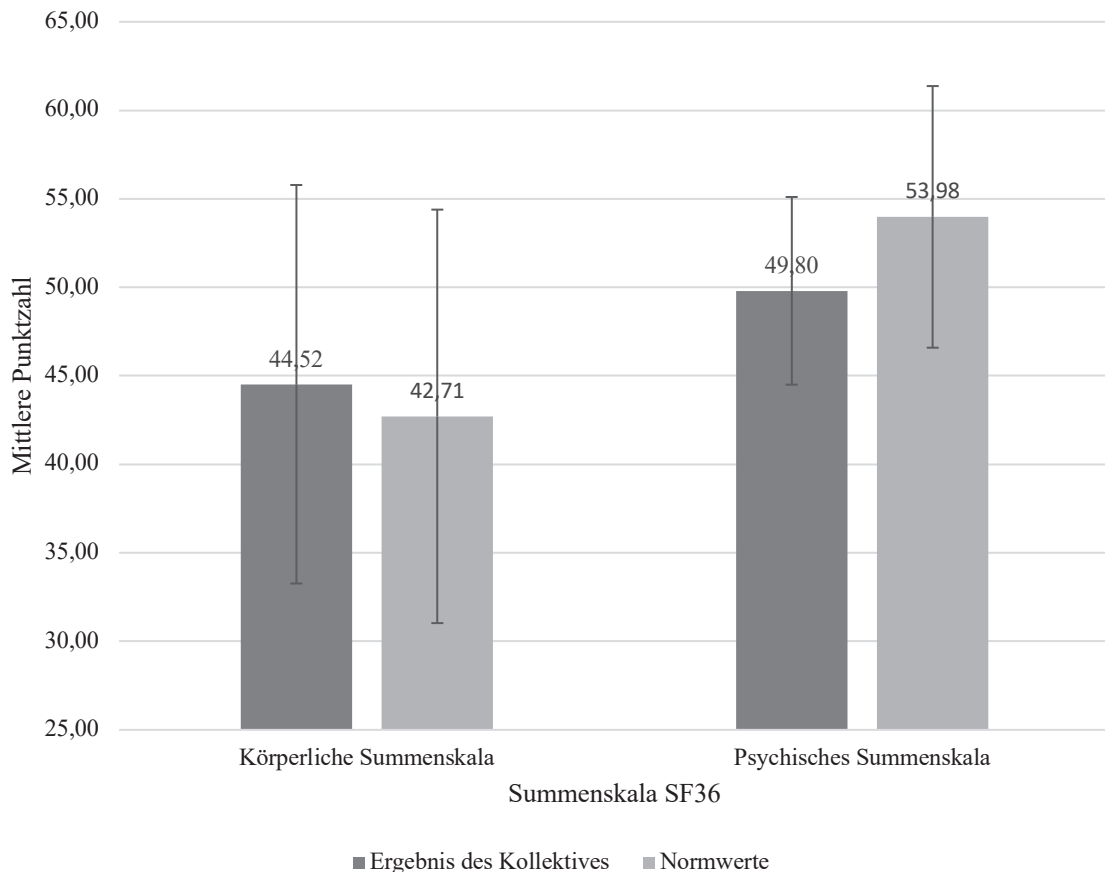


Abb. 8 Vergleich der mittleren Punktzahlen der Summenskalen des SF36 zwischen Patientenkollektives und der Normwerte

3.2.1.3 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung konnte bei allen Studienteilnehmern (n=76) vollständig durchgeführt werden.

Die allgemeine Schmerzsymptomatik unter Verwendung der numerischen Ratingskala (NRS) wurde von den Patienten im Schnitt an der linken Hüfte mit einem Wert von 1,05 (SD 1,99) und an der rechten Hüfte mit einem Wert von 1,12 (SD 2,00) angegeben. Es ergaben sich keine Unterschiede im Seitenvergleich. Der größte angegebene Wert im Patientenkollektiv lag sowohl an der rechten als auch an der linken Hüfte bei 8 Punkten (Spannweite rechts und links 8 Punkte) (siehe Tabelle 10). Hüftgelenksschmerzen ließen sich bei keinem Patienten durch manuellen Druck auf die Leiste, Beklopfen der Fußsohle mit der Faust oder durch manuelles Klopfen auf die Ferse, weder an der rechten, noch an der linken Hüfte auslösen.

Das Impingement-Zeichen nach Morscher war bei jeweils 4 Patienten (5,26%) im rechten oder linken Hüftgelenk positiv. Darunter lag bei einem Patienten sowohl auf der linken als auch auf der rechten Seite ein positives Impingement-Zeichen vor.

Die Ergebnisse der mittleren Hüftgelenksbeweglichkeit im Seitenvergleich werden in Tabelle 11 und Abb. 9 verdeutlicht.

	Links	Rechts
Patienten (n)	76	76
Schmerzen		
Mittlere Werte der NRS (in Punkte)	1,05 (SD 1,99)	1,12 (SD 2,00)
Klopf-/ Stauchungsschmerz	0	0
Impingement	4	4

Tabelle 10 **Ergebnisse der körperlichen Untersuchung (n=76)**

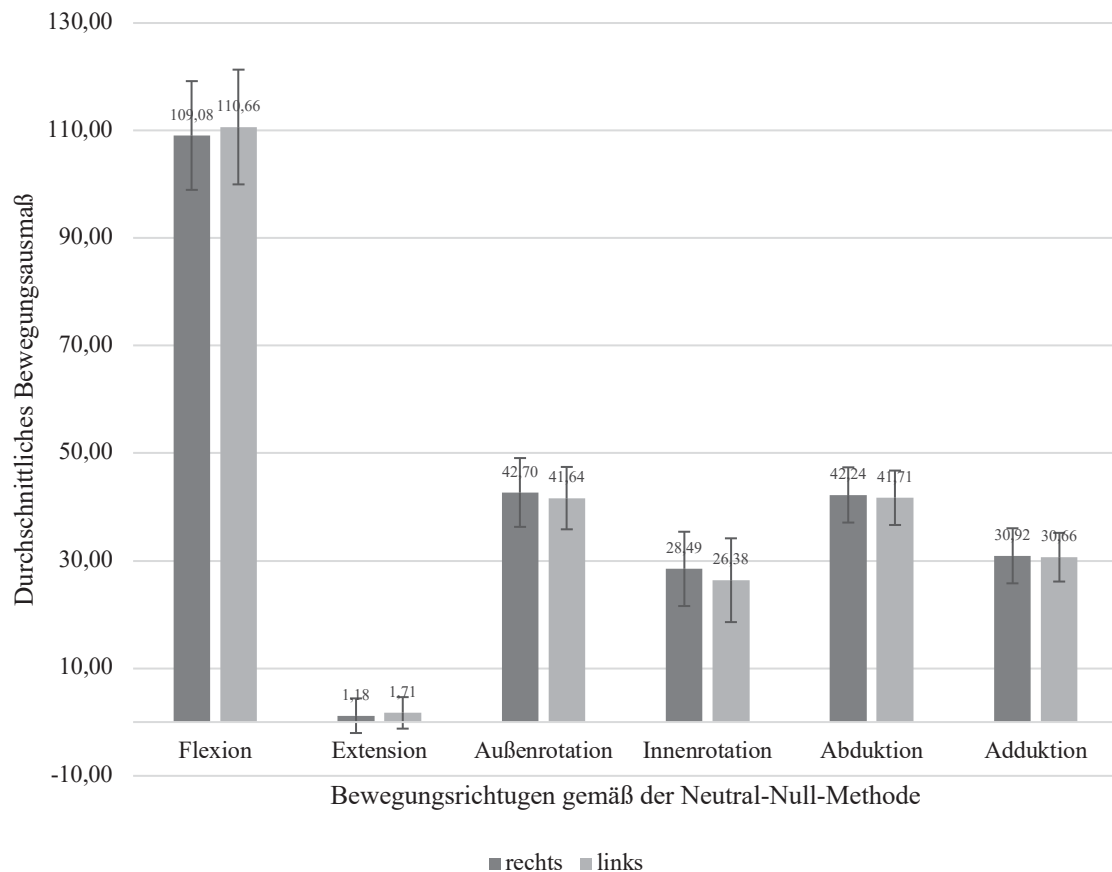


Abb. 9 Auswertung der Hüftgelenksbeweglichkeit qualitativ (n=76)

Normalwerte: Flexion/Extension (110°-140°/0°/10°-20°), Innenrotation/Außenrotation (20°-40°/0°/30°-50°), Abduktion/Adduktion (40°-60°/0°/20-30°)

Im Folgenden werden die mittleren Werte des Patientenkollektives mit den recherchierten Normwerten verglichen. Die pathologisch eingeschränkten Untersuchungsergebnisse sind in Abb. 10 dargestellt. Von den 76 untersuchten Patienten lag linksseitig bei 69 und rechtsseitig bei 70 Patienten eine pathologische Einschränkung der Extension vor. Dagegen lag bei fast keinem Patienten eine Einschränkung der Außenrotation vor. Lediglich bei 3 Patienten war die Außenrotation im linken Hüftgelenk eingeschränkt.

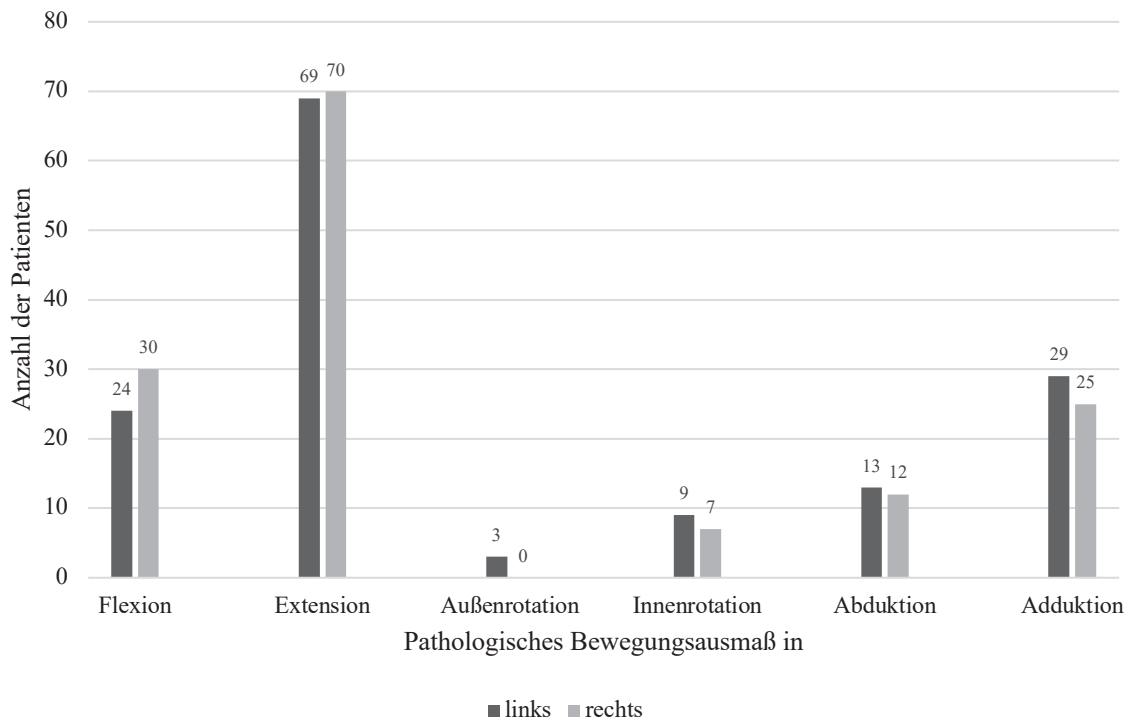


Abb. 10 **Auswertung der pathologischen Hüftgelenksbeweglichkeit in absoluten Zahlen (n=76)**

Normalwerte: Flexion/Extension (110° - $140^{\circ}/0^{\circ}/10^{\circ}$ - 20°), Innenrotation/Außenrotation (20° - $40^{\circ}/0^{\circ}/30^{\circ}$ - 50°), Abduktion/Adduktion (40° - $60^{\circ}/0^{\circ}/20^{\circ}$ - 30°)

	Links		Rechts	
Patienten (n)	76		76	
Mittleres Bewegungsausmaß	In Grad	pathologisch	in Grad	pathologisch
Flexion	110,66 (SD 10,11)	24	109,08 (SD 10,67)	30
Extension	1,71 (SD 3,22)	69	1,18 (SD 2,93)	70
Außenrotation	41,64 (SD 6,40)	3	42,70 (SD 5,80)	0
Innenrotation	26,38 (SD 6,91)	9	28,49 (SD 7,79)	7
Abduktion	41,71 (SD 5,14)	13	42,24 (SD 5,06)	12
Adduktion	30,66 (SD 5,12)	29	30,92 (SD 4,52)	25

Tabelle 11 **Mittlere Hüftgelenksbeweglichkeit je Bewegungsrichtung und im Seitenvergleich**

3.2.1.4 Harris-Hip-Score

Im Mittel betrug der Harris-Hip Score im Patientenkollektiv 87,50 Punkte (SD 12,85 Punkte, Spannweite 63,00 Punkte).

Unter den insgesamt 76 Patienten erreichten gemäß publizierter Richtlinien [61] 35 Patienten (46,05%) ein „Exzellentes Ergebnis“, 27 (35,52%) ein „Gutes Ergebnis“, 6 (7,89%) ein „Durchschnittliches Ergebnis“ und 8 Patienten (10,53%) erreichten ein „Schlechtes Ergebnis“ (siehe Abb. 11).

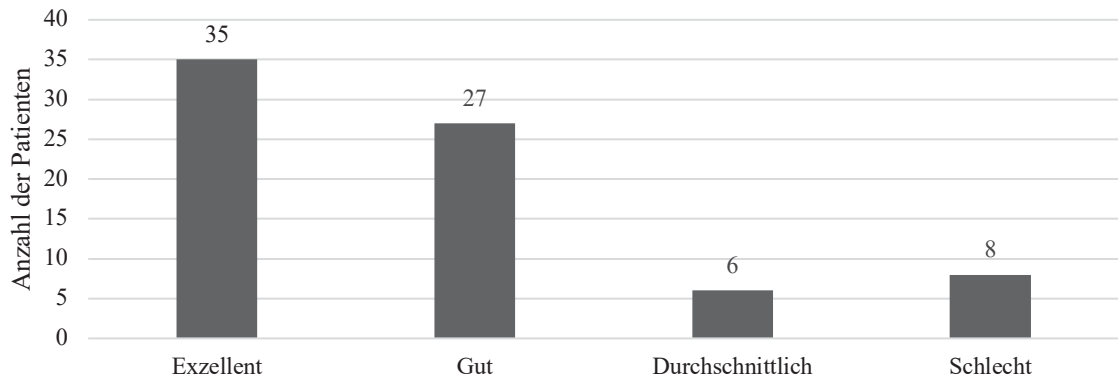


Abb. 11 Einteilung der Ergebnisse des Harris Hip Score in qualitative Gruppen

Exzellentes Ergebnis (90 - 100 Punkte); **Gutes Ergebnis** (80 - 89 Punkte); **Durchschnittliches Ergebnis** (70 - 79 Punkte) und **schlechtes Ergebnis** (< 70 Punkte)

3.2.2 Radiologische Diagnostik

3.2.2.1 Röntgen

Die Auswertung der Röntgen-Aufnahmen ergab im Hinblick auf die Einteilung der Arthrose nach Tönnis für 29 Patienten (38,16%) einen „Grad 0“, für 40 Patienten (52,63%) eine Arthrose „Grad 1“, für 6 Patienten (7,89%) „Grad 2“ und für einen Patienten (1,32%) „Grad 3“ (siehe Abb. 12).

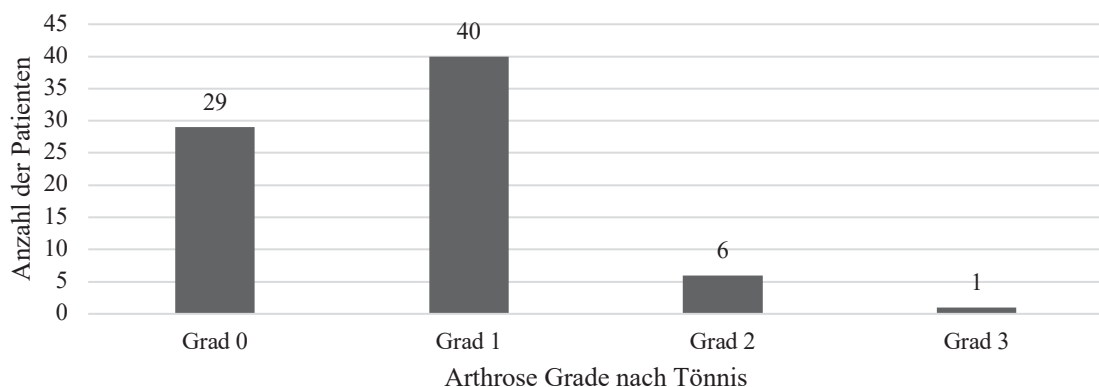


Abb. 12 Einteilung der Arthrose nach Tönnis in Grad 0 bis 3 (n=76)

Grad 0: Keine Arthrose Zeichen; **Grad 1:** Vermehrte Sklerosierung von Kopf und Pfanne, geringe Gelenkspaltverschmälerung, geringer Randwulstanbau; **Grad 2:** Kleine Zysten in Kopf und Pfanne, zunehmende Gelenkspaltverschmälerung, mäßige Kopffentrundung; **Grad 3:** Große Zysten in Kopf oder Pfanne, starke Gelenkspaltverschmälerung bis zur völligen Aufhebung, starke Kopffentrundung, Nekrose

Die der Arthrose-Einteilung zugrundeliegenden Daten werden in Tabelle 12 zusammengefasst dargestellt. Bei der Mehrheit der Patienten lagen subchondrale Sklerosierungen (rechts 43, links 47) und Osteophyten (links 42, rechts 38) vor. Da bei zwei Patienten ein Gelenkersatz rechtsseitig bestand, entfällt bei diesen die Datenerhebung des Gelenkspaltes und der restlichen Arthrose-Zeichen. Somit basieren die errechneten Daten auf einer Populationsgröße von 74 Patienten rechts und 76 Patienten links.

Arthrose-Zeichen	Links	Rechts
Patienten (n)	76	74
Gelenkspalt medial im Mittel (in mm)	10,4 (SD 2,4)	10,6 (SD 3,3)
Gelenkspalt kranial im Mittel (in mm)	4,8 (SD 3,1)	5,1 (SD 3,1)
Gelenkspaltverschmälerung	5	2
Subchondrale Sklerosierung	43	47
Osteophyten	42	38
Subchondrale Zysten im Acetabulum	21	21
Subchondrale Zysten im Hüftkopf	12	19
Inkongruenz des Hüftkopfes	0	0

Tabelle 12 **Arthrose Zeichen im Patientenkollektiv im Seitenvergleich**

Schenkelhalshöcker wurden bei 18 Patienten (23,68%) linksseitig und bei 19 Patienten (25,33%) rechtsseitig detektiert. Röntgenologische Kriterien einer Osteopenie zeigten sich bei 4 Patienten (5,26%). Das Cross-over-Zeichen wurde bei 5 Patienten (6,58%) linksseitig und 6 (8,11%) Patienten rechtsseitig beobachtet.

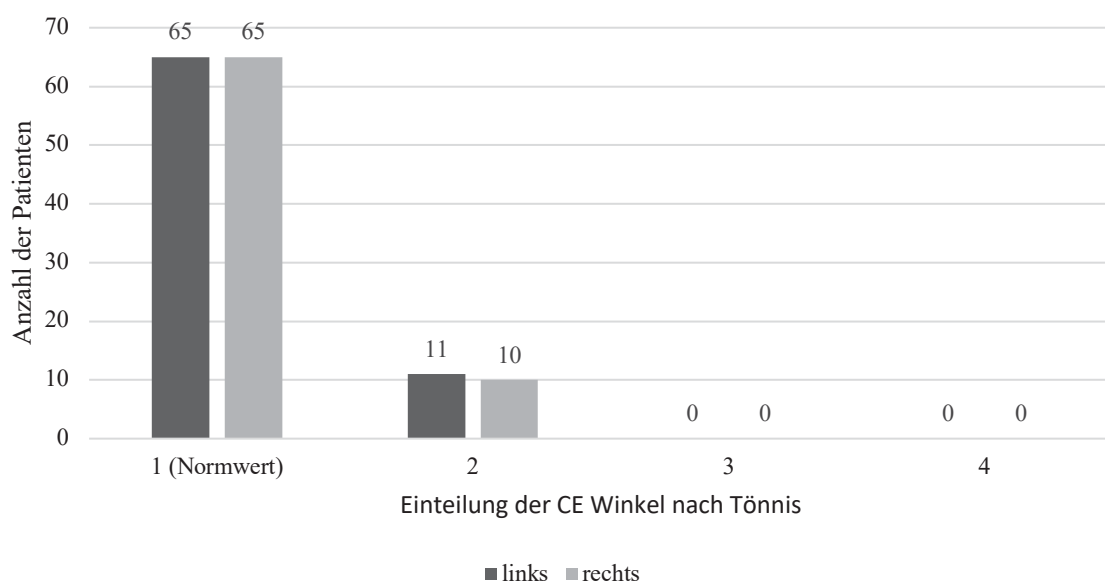


Abb. 13 **Einteilung der CE Winkel des Hüftgelenks nach Tönnis im Seitenvergleich (n=76 [links] und 75 [rechts])**

Grad 1 (normwertig): $\geq 30^\circ$; **Grad 2** (leicht pathologisch): $\geq 20^\circ - < 30^\circ$; **Grad 3** (schwer pathologische): $\geq 5^\circ - < 20^\circ$; **Grad 4** (extrem pathologisch): $< 5^\circ$

Die ermittelten CE-Winkel ergaben im Mittel für die linke Hüfte im Patientenkollektiv einen Winkel von $35,45^\circ$ (SD $6,44^\circ$) und $36,48^\circ$ (SD $6,54^\circ$) für die rechte Hüfte. Darunter ließen sich 65 Patienten (86,67%) an der rechten Hüfte und ebenfalls 65 Patienten (85,53%) an der linken Hüfte gemäß der Tönnis-Klassifikation dem „Grad 1“ zuteilen und gelten somit als normwertig. 11 Patienten (14,47%) wurden an der linken Hüfte und 10 Patienten (13,33%) an der rechten Hüfte dem „Grad

2“ zugeteilt. Patienten mit „Grad 3“ und „Grad 4“ waren im Patientenkollektiv nicht vertreten (siehe Abb. 13). Aufgrund des Vorhandenseins einer totalen Endoprothese konnte der CE-Winkel bei einem Patienten am rechten Hüftgelenk nicht bestimmt werden.

Die ermittelten CCD-Winkel ergaben im Mittel auf der linken Seite einen Winkel von $130,71^\circ$ (SD $4,48^\circ$) und $129,35^\circ$ (SD $4,67^\circ$) auf der rechten Seite. Bei 9 Patienten (11,84%) lag nach den zugrunde gelegten Normwerten linksseitig und bei 15 Patienten (20,00%) rechtsseitig eine Coxa vara vor. Bei keinem Patienten ließ sich linksseitig eine Coxa valga nachweisen, jedoch bei einem Patienten (1,33%) rechtsseitig. Die Werte des restlichen Kollektivs entsprachen den Normwerten und wurde so als Coxa norma gewertet.

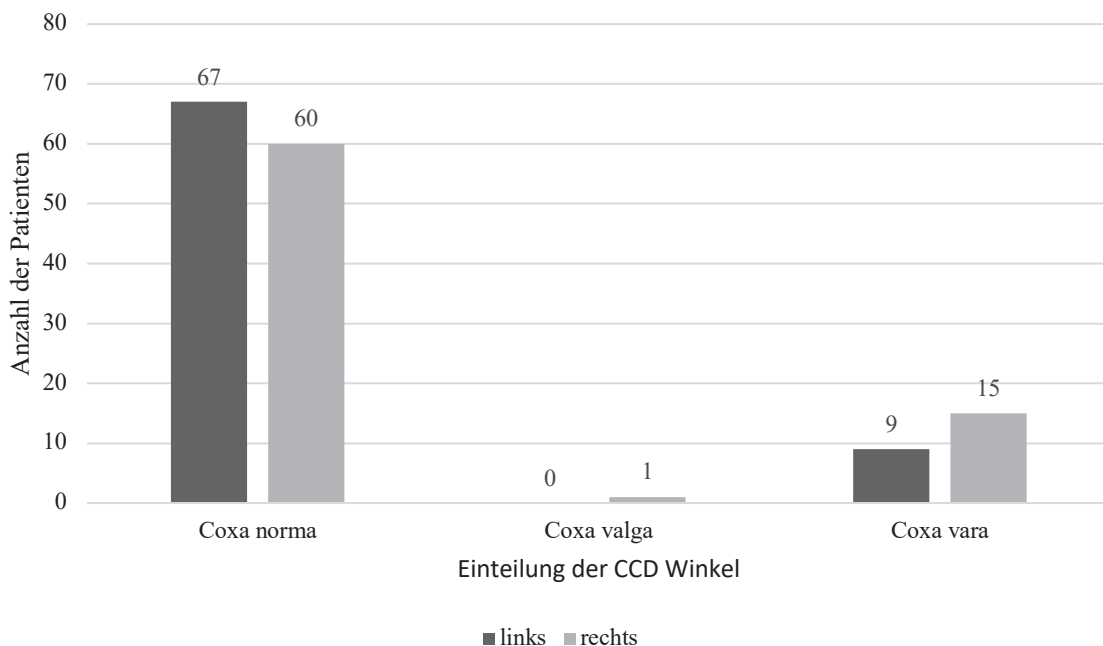


Abb. 14 Einteilung der CCD-Winkel des Hüftgelenks in Coxa valga und vara (n=76 [links] und 75 [rechts])

Coxa norma: 125° - 140° ; Coxa valga: $>140^\circ$; Coxa vara: $<125^\circ$

Abschließend ergab die röntgenologische Untersuchung bei keinem Patienten, weder an der rechten, noch an linken Hüfte Anzeichen einer stattgefundenen Fraktur. Dagegen musste der Verdacht einer ossären Metastase im Hüftgelenk bei 6 Patienten (7,89%) geäußert werden. Der röntgenologische Verdacht auf eine Osteonekrose wurde an der linken Hüfte bei insgesamt 5 Patienten (6,58%) geäußert. Unter diesen befanden sich bei 3 (3,95%) Patienten der auffällige Befund im Hüftkopf und bei 2 Patienten (2,63%) im Acetabulum. Analog dazu wurde an der rechten Hüfte bei insgesamt 12 Patienten (16,00%) der Verdacht auf eine Osteonekrose gestellt. Unter diesen befand sich bei 7 Patienten (9,33%) dieser im Hüftkopf und bei 5 Patienten (6,67%) im Acetabulum. Die Diagnosen hierzu werden in Tabelle 13 zusammengefasst.

	Links	Rechts	Σ
Patienten (n)	76	75	76
V.a. Osteonekrose im Hüftkopf	3	7	9
V.a. Osteonekrose im Acetabulum	2	5	5
V.a. Metastasen			6

Tabelle 13 Zusammenfassung der Diagnosen der Röntgen Untersuchung

3.2.2.2 Sonographie

Die Ergebnisse der sonographischen Untersuchung sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Bei 5 Patienten war die Untersuchung nicht vollständig durchführbar. Gründe waren etwa die Implantation eines künstlichen Hüftgelenks (2 Patienten) oder eine adipöse Körperstatur. Daher gehen in die Auswertung nur die Ergebnisse von 74 Patienten der linken Hüfte und 71 der rechten Hüfte ein. Bei 28 Patienten (37,84%) links und bei 27 Patienten (38,03%) rechts lag ein Erguss vor. Darüber hinaus wurde eine Gelenksinkongruenz im Längsschnitt bei 49 Patienten (66,22%) links und 53 Patienten (74,65%) rechts sowie im Querschnitt bei 29 Patienten (39,19%) links und 31 Patienten (43,66%) rechts im Patientenkollektiv erkannt. Eine heterotrope Ossifikation wurde bei 19 Patienten (25,68%) links und 17 Patienten (23,94%) rechts in der sonographischen Untersuchung detektiert. Dagegen wurde bei keinem Patienten eine Thrombose festgestellt.

	Links	Rechts
Patienten (n)	74	71
Kapseldistension (in mm)	7,80 (SD 2,07)	7,92 (SD 2,15)
Erguss	28	27
Synovialitis	4	4
Kapselfibrose	2	2
Gelenksinkongruenz im Längsschnitt	49	53
Gelenksinkongruenz im Querschnitt	29	31
Thrombose	0	0
Bursitis trochanterica	4	4
Heterotrope Ossifikation	19	17

Tabelle 14 Ergebnisse der Sonographie

3.2.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Ergebnisse der MRT-Untersuchung sind von allen 76 Patienten getrennt nach STIR und T1-Wichtung in Tabelle 15 aufgelistet.

	Links	Rechts
Patienten (n)	76	76
STIR coronar (n)		
Flüssigkeit im Gelenk	23	13
Kapseldistension		
wenig	17	11
mäßig	6	2
stark	0	0
Signalhyperintensität	4	4
Lokalisation		
Medial im Hüftkopf	1	1
Zentral im Hüftkopf	0	3
Lateral im Hüftkopf	0	0
Azetabulär	5	3
Ausdehnung		
<25% des Hüftkopfes	1	1
25-50% des Hüftkopfes	0	3
51-75% des Hüftkopfes	0	0
>75% des Hüftkopfes	0	0
Gelenkfläche		
rund	76	75
abgeflacht	0	1
eingesenkt	0	0
T1w axial (n)		
Signalhypointensität	5	6
Lokalisation		
Medial im Hüftkopf	1	1
Zentral im Hüftkopf	1	2
Lateral im Hüftkopf	1	0
Azetabulär	3	3
Umgebendes Signalhypointensitätsband	0	2

Tabelle 15 **Ergebnisse der MRT-Untersuchung in STIR und T1 Wichtung**

Nach Auswertung der MRT-Befunde wurde bei 4 Patienten (5,26%) eine Spezifische Signalalteration im Hüftkopf festgestellt. Bei einem Patienten (1,32%) befand sich dieser Befund auf der linken Seite und bei 3 Patienten (3,95%) auf der rechten Seite. Des Weiteren wurde bei insgesamt 7 Patienten (9,21%) eine Spezifische Signalalteration im Acetabulum diagnostiziert. Diese befand sich bei 5 Patienten (6,58%) auf der linken Seite und bei 3 Patienten (3,95%) auf der rechten Seite. Bei einem von diesen (1,32%) lag die Spezifische Signalalteration beidseits vor. Als Nebenbefund

wurde bei 6 Patienten (7,89%) der Verdacht auf eine Skelettmetastasierung gestellt (siehe Tabelle 16).

	Σ	Links	Rechts
Patienten (n)	76	76	76
Spezifische Signalalteration Hüftkopf	4	1	3
Spezifische Signalalteration Acetabulum	7	5	3
V.a. Metastasen	6		

Tabelle 16 Diagnosen der MRT Untersuchung in STIR und T1 Wichtung

Gemäß der internationalen ARCO-Klassifikation ließen sich alle MRT-Befunde der 76 Studienteilnehmer in die Stadien 0 bis 4 einteilen (siehe Abb. 15.). Die Mehrheit der Patienten ($n_{\text{links}}=75$ und $n_{\text{rechts}}=73$) erhielt die Zuteilung „ARCO 0“. Je 1 Patient erhielt das „Stadium 1“ (links) und „Stadium 2“ (rechts) und 2 Patienten erhielten das „ARCO-Stadium 2“ (rechts).

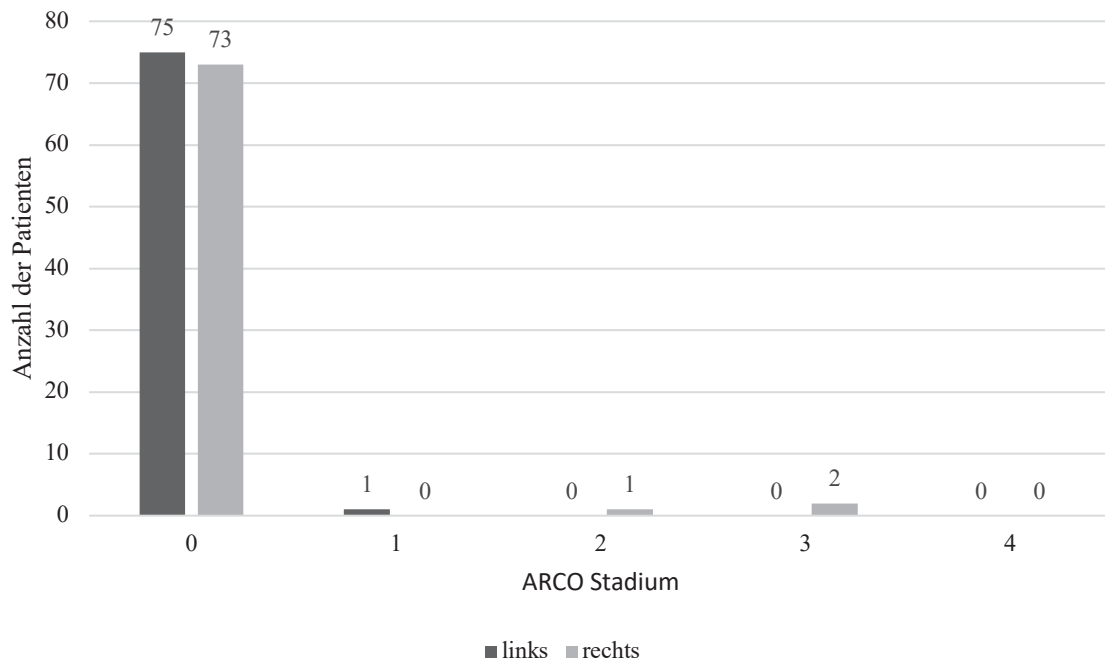


Abb. 15 ARCO-Stadien des Patientenkollektives im Seitenvergleich

ARCO 0: Keine radiologischen Veränderungen; ARCO 1: MRT auffällig, Röntgen unauffällig; ARCO 2: Röntgen positiv; ARCO 3: Subchondrale Fraktur im Röntgen; ARCO 4: Gelenkdestruktion im Röntgen

3.2.3 Dosimetrische Untersuchung

3.2.3.1 Hüftgelenkvolumina

Die Bestrahlungspläne von 72 der 76 Studienpatienten konnten aus dem Archiv abgerufen werden. Vier Bestrahlungspläne waren nicht lesbar und konnten somit nicht verwertet werden.

Die errechneten Volumina der genannten Risikoorgane „Femurkopf“ und „Proximaler Femur“ werden in Tabelle 17 im Seitenvergleich in cm^3 angegeben.

	Links		Rechts	
Patienten (n)	72		72	
„Femurkopf“				
Volumen (in cm ³)	64,41	SD 11,07	65,11	SD 11,12
„Proximaler Femur“				
Volumen (in cm ³)	150,16	SD 20,71	151,35	SD 21,50
Tabelle 17	Mittleres Volumen der untersuchten Risikostrukturen in cm ³			

So ergab sich für das mittlere Volumen des Hüftkopfes ohne Seitenunterscheidung ein Wert von 64,76 cm³ (SD 11,06 cm³) und für das proximale Femur 150,76 cm³ (SD 21,04 cm³).

3.2.3.2 Bestrahlungstechniken

Die Bestrahlungstechniken werden in Tabelle 18 nach der verwendeten Technik (alleinig oder in sequenzierter Kombination), der Anzahl der Bestrahlungsfelder, des Gantry-Winkels und der Anzahl der Patienten aufgelistet. Zusammen konnten die Bestrahlungspläne von 71 Patienten ausgewertet werden. Für 5 Patienten lagen die Daten der Bestrahlungspläne nicht mehr vollständig vor und wurden daher für die Auswertung nicht verwendet.

	Technik	Gantry-Winkel	Σ
	4 Felder	4F-Box (0°/90°/180°/270°)	16
	5 Felder	252°/324°/36°/108°/180°	1
	6 Felder	6F 45/45 (225°/270°/315°/45°/90°/135°)	6
		6F 25/50 (220°/270°/295°/65°/90°/140°)	6
		6F 35/35 (235°/270°/305°/55°/90°/125°)	4
		245°/270°/320°/40°/90°/115°	2
		215°/270°/295°/65°/90°/145°	1
Sequentielle Kombination	4 + 6 Felder	4F-Box + 6F 25/50	26
		4F-Box + 6F 45/45	3
		4F-Box + 6F 35/35	2
		4F-Box + 205°/270°/300°/60°/90°/155°	1
		4F-Box + 245°/270°/320°/40°/90°/115°	1
		4F-Box + 6F 25/50 + 205°/270°/300°/60°/90°/155°	1
	4+6 Felder + x25	4F-Box + 6F 25/50 + Röntgenstrahlung der Grenzenergie von 25MeV	1

Tabelle 18 **Verwendete Bestrahlungstechniken am Patientenkollektiv (n=71)**

36 Patienten (50,70%) erhielten jeweils nur einen Bestrahlungsplan. Darunter 16 Patienten (22,54%) eine 4F-Box, 6 Patienten (8,45%) eine 6F 45/45, 4 Patienten (5,63%) eine 6F 35/35, 6 Patienten (8,45%) eine 6F 25/50 und 3 weitere Patienten (4,23%) eine Technik mit 6 Feldern, sowie ein Patient (1,41%) eine Technik mit 5 Feldern.

35 Patienten (49,30%) erhielten mindestens eine Kombination von zwei Bestrahlungsplänen. Darunter 4 Patienten (5,63%) eine Kombination aus 4F-Box und 6F 45/45, 2 Patienten (2,82%) eine Kombination aus 4F-Box und 6F 35/35, 26 Patienten (36,62%) eine Kombination aus 4F-Box und 6F 25/50, 2 Patienten (2,82%) eine dreifache Kombination aus 4F-Box, 6F 25/50 und einem weiteren Plan und bei 2 Patienten (2,82%) eine Kombination aus 4F-Box und einer weiteren Technik mit 6 Feldern.

Die Mehrheit des Patientenkollektives (n=56) wurde in Bauchlage bestrahlt. Dagegen wurden 16 Patienten in Rückenlage therapiert.

3.2.3.3 Dosiserhebung

Bei der Mehrheit des Patientenkollektives (n=72) wurde eine Grenzenergie von 25 MeV verwendet, gefolgt von 6 MeV (n=13), 16 MeV (n=10) und 8 MeV (n=5). Als Zieldosis in der Prostata erhielt das Kollektiv im Mittel über die gesamte Therapielaufzeit 65,99 Gy (SD 4,77 Gy).

Im Folgenden wird in Tabelle 19 die Maximal- und Mediandosis aufgelistet, die an den Risikostrukturen „*Hüftkopf*“ und „*Proximaler Femur*“ im Mittel im Seitenvergleich appliziert wurde. Es konnte von insgesamt 56 Patienten die Median- und Maximaldosis ermittelt werden. Patienten mit einem unvollständigen Satz von Bestrahlungsplänen (z.B. nur einem Teilplan) wurden nicht in die Auswertung aufgenommen.

	Links		Rechts	
Patienten (n)	56		56	
„Femurkopf“				
Mediandosis (in Gy)	32,08	SD 9,19	33,07	SD 8,43
Maximaldosis (in Gy)	45,30	SD 8,68	45,84	SD 9,42
„Proximaler Femur“				
Mediandosis (in Gy)	33,60	SD 6,09	33,64	SD 6,31
Maximaldosis (in Gy)	45,96	SD 8,16	46,36	SD 8,84

Tabelle 19 Mittlere Median- und Maximaldosis der Risikostrukturen um Seitenvergleich

3.2.4 Weiterführende Diagnostik

Bei allen Patienten, die in der radiologischen Diagnostik einen auffälligen Befund aufwiesen oder bei denen keine eindeutige Diagnose über eine bestehende oder vermutete Pathologie im Hüftkopf bestimmt werden konnte, wurde die Empfehlung zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik ausgesprochen. Dies traf auf 19 Patienten (25,0%) zu. Hierunter fallen alle 11 Patienten, bei denen nach der MRT-Untersuchung eine spezifische Signalalteration im Hüftkopf (n=4), im Acetabulum (n=7) identifiziert wurde. Bei 8 Patienten (10,5%) wurde die Indikation zur weiteren Abklärung einer möglichen Skelettmetastasierung gestellt, bei 2 Patienten (2,6%) aufgrund undifferenzierter Signalalterationen im Bereich des Sakrums.

Abb. 16 zeigt den Algorithmus der weiterführenden Diagnostik. So wurde bei insgesamt 14 Patienten eine weitere Diagnostik (Skelettszintigraphie, KM MRT oder erneutes natives MRT in kompletter Sequenz) durchgeführt. Bei 5 Patienten (35,71%) war es aus verschiedenen Gründen (Patienten ablehnung, Ablehnung des behandelnden Haus- oder Facharztes, fehlende Erreichbarkeit) nicht möglich eine weitere Abklärung des Befundes einzuleiten.

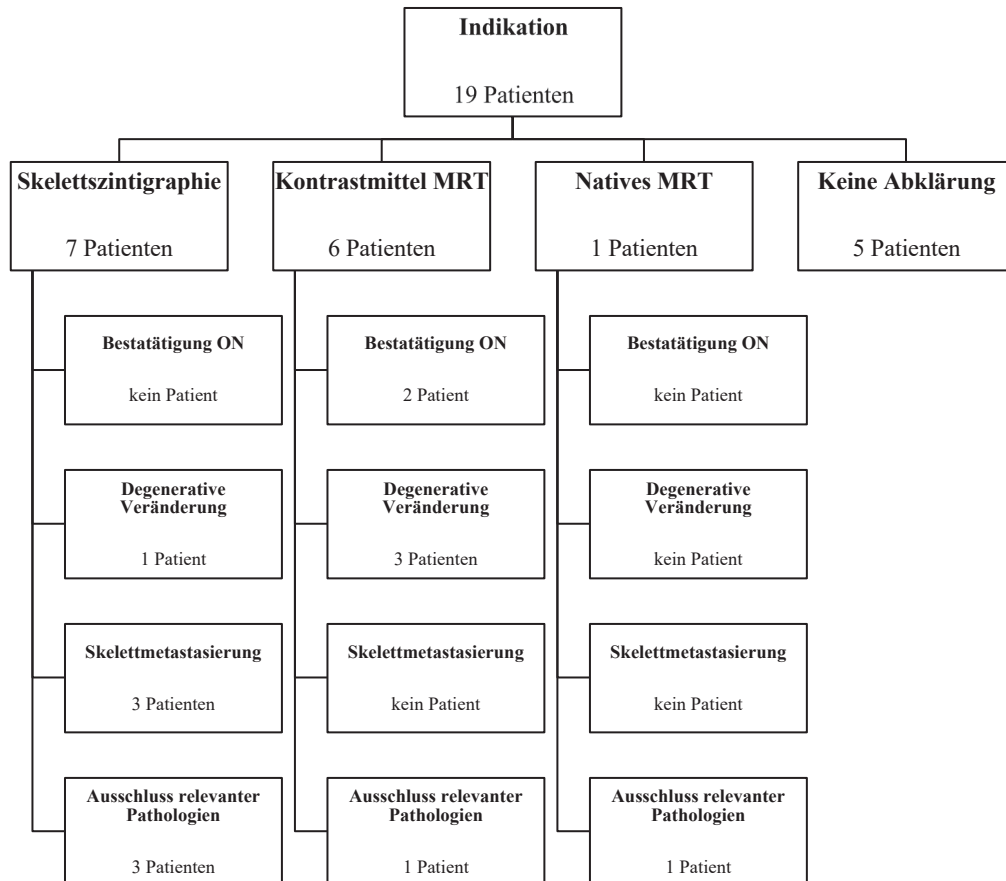


Abb. 16 **Schematische Darstellung der weiterführenden Diagnostik**

Bei 2 der 4 Patienten wurde die Spezifische Signalalteration im Hüftkopf mittels Kontrastmittel MRT als Osteonekrose bestätigt (Beispiel siehe Abb. 18). Diagnostisches Kriterium für die Diagnose einer Osteonekrose im Hüftkopf war eine Signalsteigerung in der STIR oder einer äquivalenten fettunterdrückenden Wichtung und korrespondierenden Signalhypointensität in der T1-Wichtung mit umgebender bandartiger Signalabsenkung. Bei einem Patienten konnte die vorher beschriebene Pathologie im Hüftkopf ausgeschlossen werden. Bei dem Vierten erwies sich die Spezifische Signalalteration im Hüftkopf in der Skelettszintigraphie als Skelettmetastasierung (siehe Abb. 17).

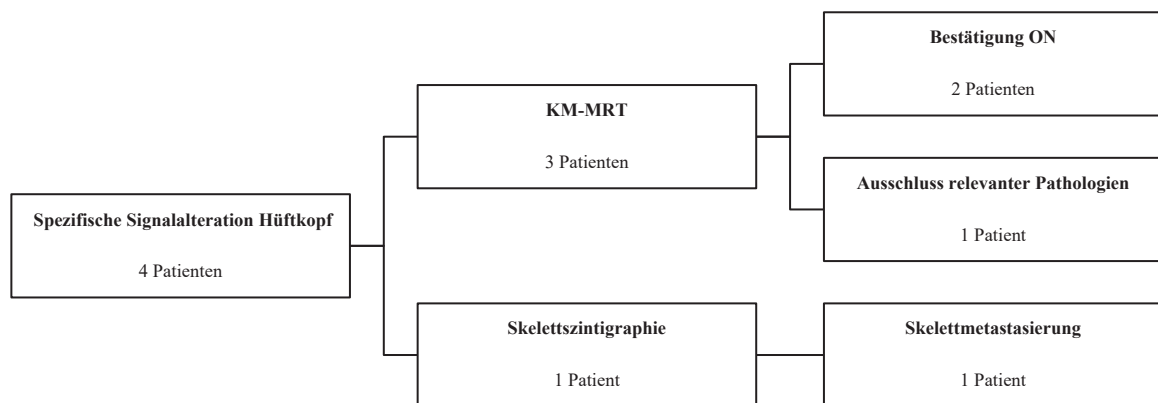


Abb. 17 Weiterführende Diagnostik bei Patienten mit Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf (n=4)

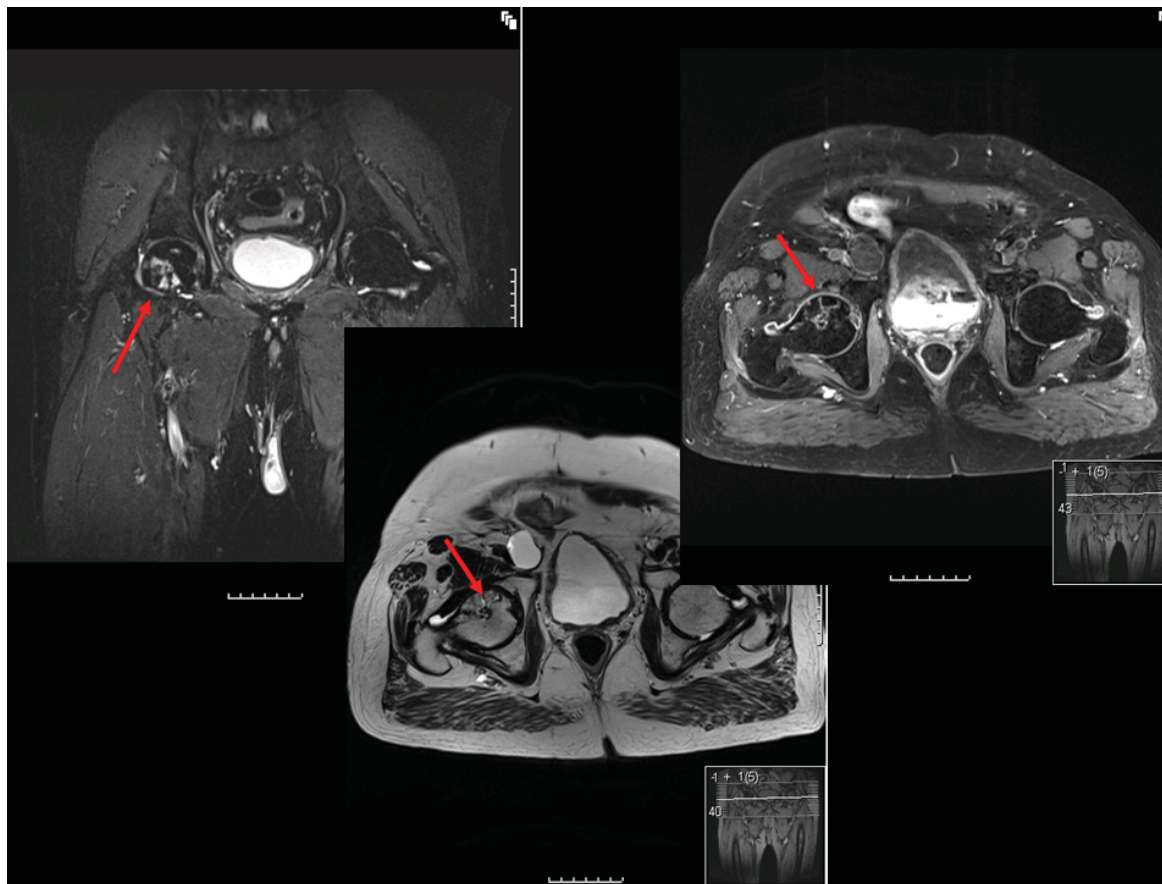


Abb. 18 Osteonekrose im rechten Hüftkopf mit charakteristischem „Doppellinien-Zeichen“ in der T2-Sequenz (Bild unten)

Bei keinem der 7 Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Acetabulum konnte diese durch eine zusätzliche Diagnostik als Osteonekrose identifiziert werden (siehe Abb. 19). Bei 3 Patienten erfolgte eine MRT Untersuchung mit Kontrastmittel. Dies ergab in Bezug auf die vorbeschriebenen Pathologien degenerative Veränderungen (n=1) oder keinen Hinweis auf

pathologische Veränderungen (n=2). Bei 2 Patienten wurde eine Skelettszintigraphie durchgeführt, wobei sich die zuvor beschriebenen Pathologien jeweils als Skelettmetastasierung oder degenerative Veränderung erwiesen. Bei 2 Patienten, darunter der Patient mit beidseitiger Spezifischer Signalalteration im Acetabulum, konnte keine weitere Abklärung durchgeführt werden. Grund hierfür war, dass einer dieser Patienten zu dem Zeitpunkt nicht in Deutschland wohnhaft und auch nicht hierzulande versichert war. Der zweite Patient hat sich in Rücksprache mit seinem Hausarzt und der Familie sich bewusst gegen eine weitere Abklärung entschieden, da er sich subjektiv gesund fühle und diese Untersuchung nicht für nötig hielt.

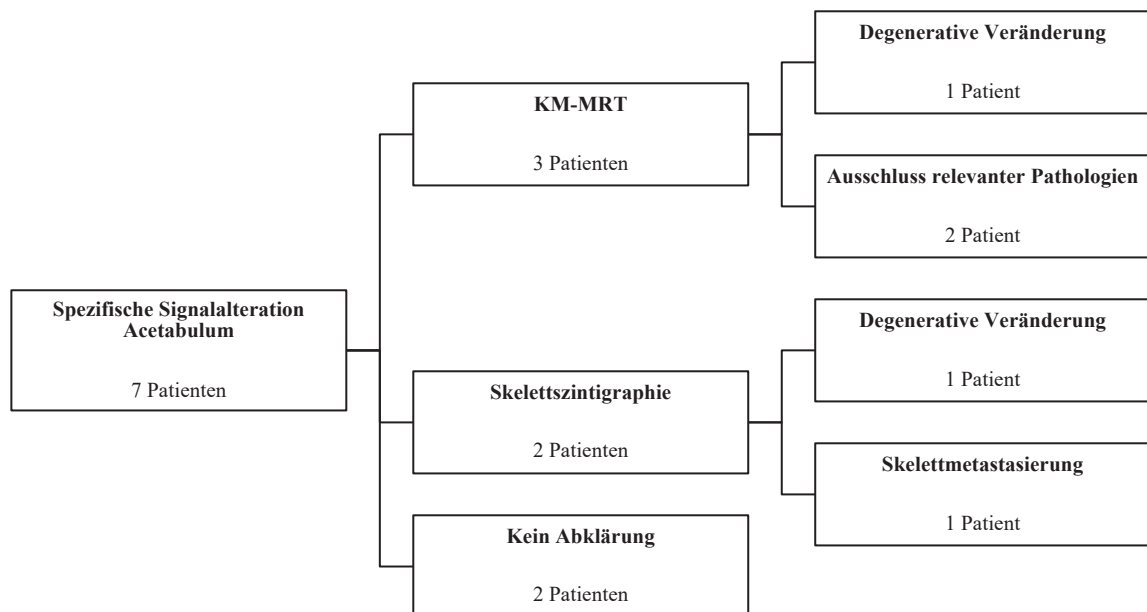


Abb. 19 Weiterführende Diagnostik bei Patienten mit Spezifischer Signalalteration im Acetabulum (n=7)

3.3 Auswertung von pathologischen Hüftgelenksveränderungen

3.3.1 Spezifische Signalalteration/Osteonekrose

3.3.1.1 Anamnestisch erhobene Risikofaktoren

Anamnestisch in der Studie erhobene auslösende Faktoren einer Osteonekrose im Hüftkopf oder Acetabulum werden in Tabelle 20 und Tabelle 21 zusammengefasst.

Durch statistische Analyse mit einem Chi-Quadrat-Test ergab sich ein Zusammenhang zwischen einem anamnestisch stattgehabten Trauma (zurückliegende Frakturen im Bereich des Beckens, des Schenkelhalses oder des Femurs) und der in der MRT-Diagnostik diagnostizierten Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf ($\text{Chi-Quadrat}(1)=6,86$, $p=0,009$, $n=75$). Dieser Zusammenhang ist aber nicht sehr stark ($\text{Phi}=0,302$, $p=0,009$).

Ansonsten ergaben sich keine signifikanten Einflüsse der erhobenen Faktoren auf die in der MRT Untersuchung festgestellten Spezifischer Signalalterationen, weder für den Hüftkopf (siehe Tabelle 20) noch für das Acetabulum (siehe Tabelle 21).

	Spez. Signalalt. Hüftkopf	Ø Spez. Signalalt. Hüftkopf	Σ	p
Patienten (n)	4 (5,3%)	71 (94,7%)	75 (100,0%)	
Trauma	2 (2,7%)	6 (8,0%)	8 (10,7%)	0,009
Tauchsport	0 (0,0%)	4 (5,3%)	4 (5,3%)	0,626
Risikofaktoren				
Alkohol	2 (2,7%)	54 (72,0%)	56 (74,7%)	0,244
Nikotin	3 (4,0%)	48 (64,0%)	51 (68,0%)	0,758
Medikamenten Anamnese				
Antithrombozytäre Therapie	2 (2,7%)	35 (46,7%)	37 (49,3%)	0,978
Th. F. kardiovaskuläre	3 (4,0%)	53 (70,7%)	56 (74,7%)	0,987
Risikofaktoren				
Antihypertensive Therapie	3 (4,0%)	48 (64,0%)	51 (68,0%)	0,758
Antihormonelle Therapie	0 (0,0%)	22 (29,3%)	22 (29,3%)	0,190
Vorerkrankungen				
Diabetes mellitus	2 (2,7%)	15 (20,0%)	17 (22,7%)	0,180
Hyperurikämie	0 (0,0%)	12 (16,0%)	12 (16,0%)	0,370
Hypercholesterinämie	2 (2,7%)	32 (42,7%)	34 (45,3%)	0,847
Hyperlipidämie	0 (0,0%)	6 (8,0%)	6 (8,0%)	0,544
Thrombophilie	0 (0,0%)	8 (10,7%)	8 (10,7%)	0,478
Colitis ulcerosa	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0,811

Tabelle 20 Risikofaktoren einer ON bei Patienten mit Spez. Signalalteration im Hüftkopf (n=75)

	Spez. Signalalt. Acetabulum	Ø Spez. Signalalt. Acetabulum	Σ	p
Patienten (n)	7 (9,3%)	68 (90,7%)	75 (100,0%)	
Trauma	2 (2,7%)	6 (8,0%)	8 (10,7%)	0,107
Tauchsport	0 (0,0%)	4 (5,3%)	4 (5,3%)	0,510
Risikofaktoren				
Alkohol	6 (8,0%)	50 (66,7%)	56 (74,7%)	0,480
Nikotin	5 (6,7%)	46 (61,3%)	51 (68,0%)	0,838
Medikamenten Anamnese				
Antithrombozytäre Therapie	2 (2,7%)	35 (46,7%)	37 (49,3%)	0,249
Th. F. kardiovaskuläre	4 (5,3%)	52 (69,3%)	56 (74,7%)	0,263
Risikofaktoren				
Antihypertensive Therapie	3 (4,0%)	48 (64,0%)	51 (68,0%)	0,134
Antihormonelle Therapie	0 (0,0%)	22 (29,3%)	22 (29,3%)	0,076
Vorerkrankungen				
Diabetes mellitus	0 (0,0%)	17 (22,7%)	17 (22,7%)	0,133
Hyperurikämie	0 (0,0%)	12 (16,0%)	12 (16,0%)	0,225
Hypercholesterinämie	2 (2,7%)	32 (42,7%)	34 (45,3%)	0,349
Hyperlipidämie	1 (1,3%)	5 (6,7%)	6 (8,0%)	0,520
Thrombophilie	1 (1,3%)	7 (9,3%)	8 (10,7%)	0,745
Colitis ulcerosa	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	0,747

Tabelle 21 Risikofaktoren einer ON bei Patienten mit Spez. Signalalteration im Acetabulum (n=75)

3.3.1.2 Strahlendosis als Risikofaktor

Tabelle 22 bis Tabelle 24 zeigen die Mittelwerte der Median- und Maximaldosis in den Risikostrukturen bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf, Acetabulum oder eine ON im Hüftkopf im Vergleich zum restlichen Kollektiv.

Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf haben eine Maximaldosis im Hüftkopf von 59,76 Gy (SD 1,51 Gy) erhalten, im Vergleich dazu das restliche Kollektiv 44,48 Gy (SD 0,30 Gy). Patienten mit einer ON im Hüftkopf haben eine Maximaldosis im Hüftkopf von 56,63 Gy (SD 2,29 Gy) erhalten, im Vergleich dazu das restliche Kollektiv lediglich 45,16 Gy (SD 0,31 Gy).

	Spez. Signalalteration Hüftkopf		Ø Spez. Signalalt. Hüftkopf	
Patienten (n)	4		52	
„Femurkopf“				
Mediandosis (in Gy)	37,60	SD 0,64	32,19	SD 0,71
Maximaldosis (in Gy)	59,76	SD 1,51	44,48	SD 0,30
„Proximaler Femur“				
Mediandosis (in Gy)	32,26	SD 0,02	33,73	SD 0,03
Maximaldosis (in Gy)	59,76	SD 1,51	45,11	SD 0,19

Tabelle 22 Vergleich Dosisbelastung in den Risikostrukturen bei Patienten mit und ohne Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf

	Spez. Signalalt. Acetabulum		Ø Spez. Signalalt. Acetabulum	
Patienten (n)	7		49	
„Femurkopf“				
Mediandosis (in Gy)	31,50	SD 1,82	32,68	SD 0,59
Maximaldosis (in Gy)	43,93	SD 0,38	45,73	SD 0,39
„Proximaler Femur“				
Mediandosis (in Gy)	33,07	SD 0,01	33,68	SD 0,03
Maximaldosis (in Gy)	44,53	SD 0,31	46,32	SD 0,29

Tabelle 23 Vergleich Dosisbelastung in den Risikostrukturen bei Patienten mit und ohne Spezifischer Signalalteration im Acetabulum

	ON Hüftkopf		Ø ON Hüftkopf	
Patienten (n)	2		54	
Femurkopf				
Mediandosis (in Gy)	35,60	SD 1,67	32,46	SD 0,67
Maximaldosis (in Gy)	56,63	SD 2,29	45,16	SD 0,31
Proximaler Femur				
Mediandosis (in Gy)	31,88	SD 0,31	33,69	SD 0,04
Maximaldosis (in Gy)	56,63	SD 2,29	45,77	SD 0,21

Tabelle 24 Vergleich Dosisbelastung in den Risikostrukturen bei Patienten mit einer ON im Hüftkopf im Vergleich zum restlichen Kollektiv

Die kumulativen DVHs für die Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf (siehe Abb. 20 und Abb. 21) liegen in beiden Risikostrukturen über den gesamten Bereich – insbesondere

im Hochdosisbereich von >50 Gy – oberhalb derer ohne Spezifischen Signalalteration. Der größte absolute Unterschied liegt knapp oberhalb der V60. Die V60 beschreibt das Hüftkopfvolumen, dass mit mindestens 60Gy wurde.

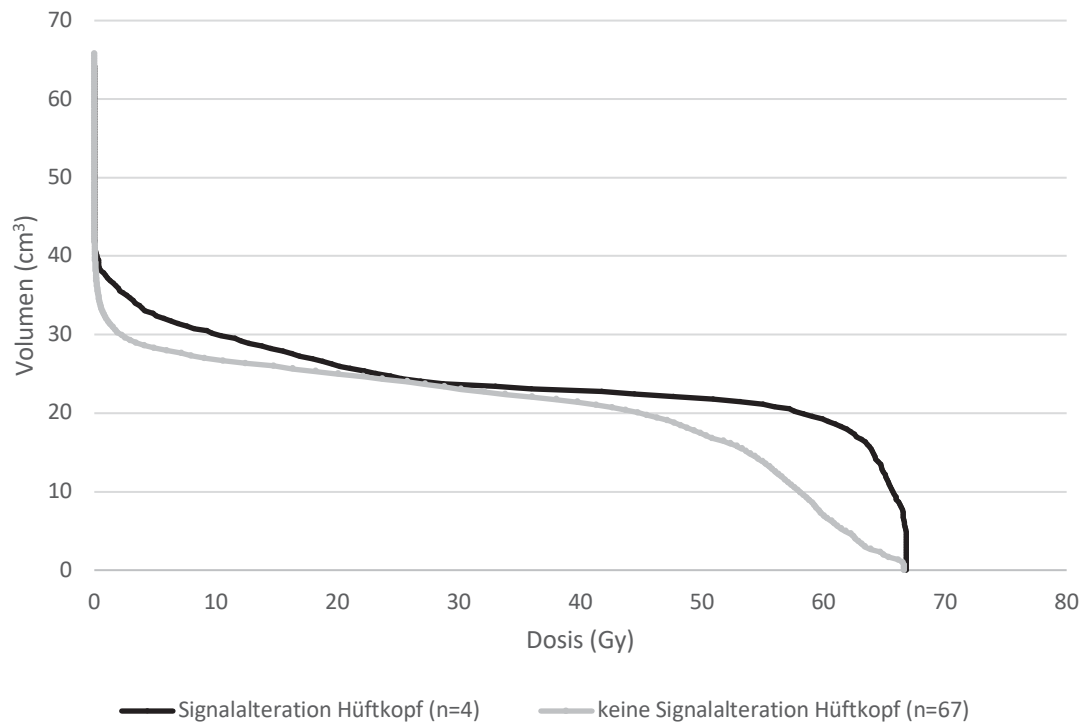


Abb. 20 Signalveränderungen im MRT und Dosisbelastung im Hüftkopf

Dargestellt sind das mittlere Dosis-Volumen-Histogramm von 4 Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf im Vergleich zu dem mittleren Dosis-Volumen-Histogramm von 67 Patienten ohne Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf

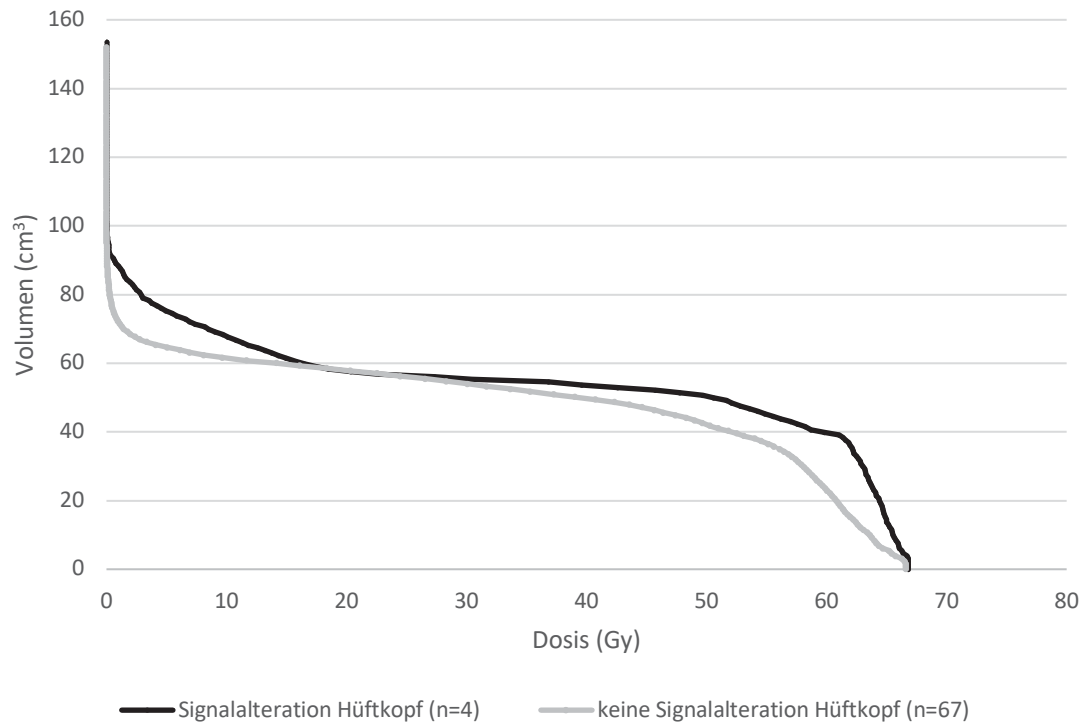


Abb. 21 Signalveränderungen im MRT und Dosisbelastung im Proximalen Femur

Dargestellt sind das mittlere Dosis-Volumen-Histogramm von 4 Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf im Vergleich zu dem mittleren Dosis-Volumen-Histogramm von 67 Patienten ohne Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf

Dagegen ist der Verlauf der kumulativen DVHs der Patienten mit einer bestätigten ON (n=2) (siehe Abb. 22 und Abb. 23) dem der Patienten ohne Pathologie sehr ähnlich. Grund könnte das sehr kleine Kollektiv von lediglich 2 Patienten sein.

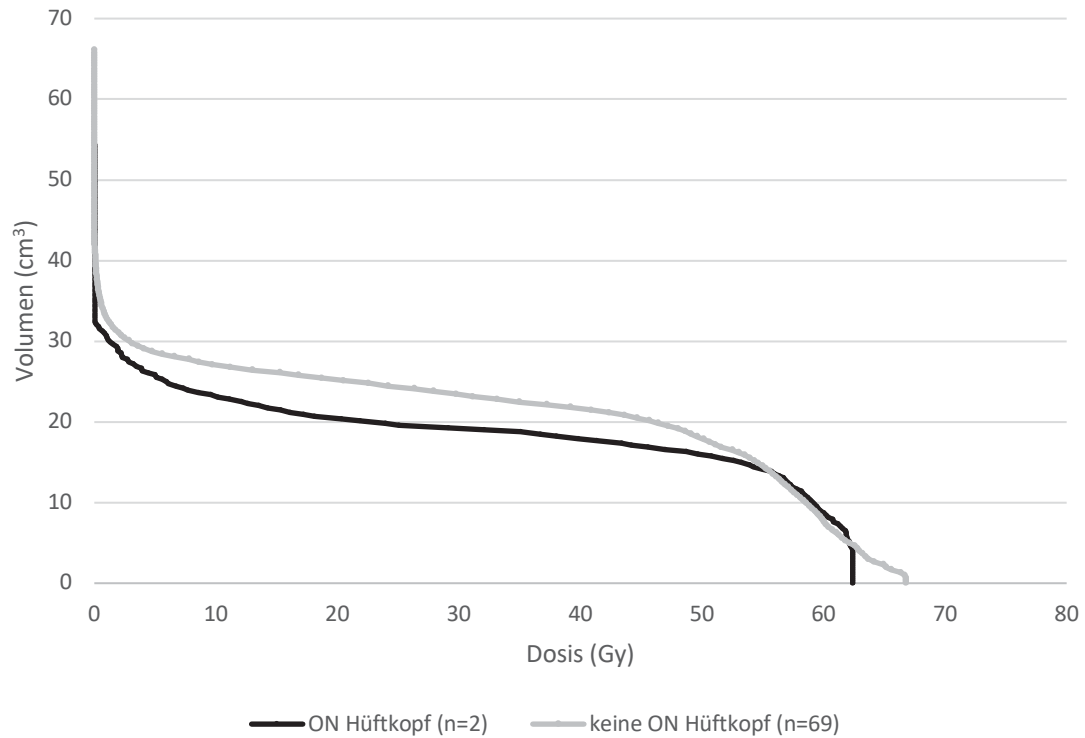


Abb. 22 ON im MRT und Dosisbelastung im Hüftkopf

Dargestellt sind das mittlere Dosis-Volumen-Histogramm von 2 Patienten mit einer Osteonekrose im Hüftkopf im Vergleich zu dem mittleren Dosis-Volumen-Histogramm von 69 Patienten ohne Osteonekrose im Hüftkopf

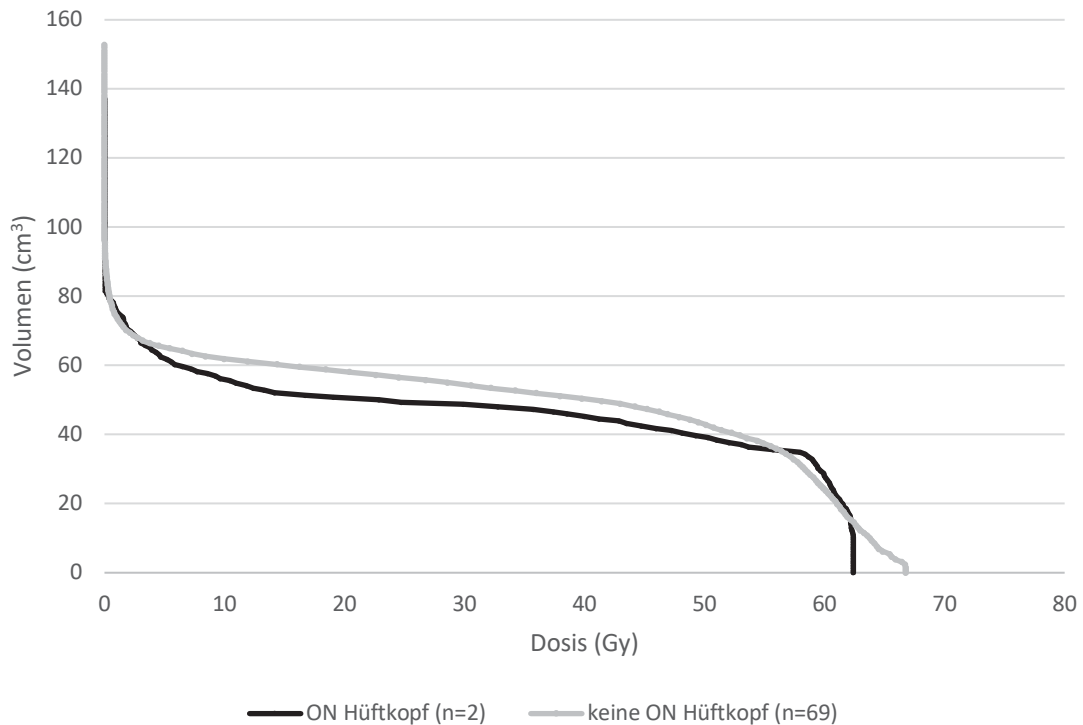


Abb. 23 ON im MRT und Dosisbelastung im Proximalen Femur

Dargestellt sind das mittlere Dosis-Volumen-Histogramm von 2 Patienten mit einer Osteonekrose im Hüftkopf im Vergleich zu dem mittleren Dosis-Volumen-Histogramm von 69 Patienten ohne Osteonekrose im Hüftkopf

Um den Einfluss der applizierten Strahlendosis zur Entwicklung einer ON zu untersuchen, wurden mehrere binär-logistische-Regressionen durchgeführt. Unabhängige Variablen waren dabei die maximale und mediane Bestrahlungsdosis in den Risikoorganen „Hüftkopf“ und „Proximaler Femur“. Bei der statistischen Auswertung flossen nur die Mittelwerte der jeweiligen Dosen seitenunabhängig in die Berechnung mit ein. Da das gesamte Kollektiv mit symmetrischen Bestrahlungstechniken bestrahlt wurde, sind Unterschiede im Seitenvergleich daher nicht anzunehmen.

Im Zuge dieser Auswertung zeigte sich, dass die mittlere Maximaldosis des Hüftkopfes (+/- Proximaler Femur) einen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung einer Spezifischen Signalalteration hat (siehe Tabelle 25). Für die maximale Hüftkopfdosis zeigte die logistische Regressionsanalyse, dass sowohl das Modell als Ganzes ($\text{Chi-Quadrat}(1)=11,417, p=0,001, n=56$) als auch der einzelne Koeffizient signifikant sind. Steigt die maximal applizierte Dosis des Hüftkopfes im Mittel um 1 Gy an, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit einer Spezifischen Signalalteration um 26,0% zu. Das R-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,458, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht. Für die Maximaldosis des Proximalen Femurs zeigte die logistische Regressionsanalyse, dass sowohl das Modell als Ganzes ($\text{Chi-Quadrat}(1)=11,354, p=0,001, n=56$) als auch der einzelne Koeffizient signifikant sind. Steigt die maximal applizierte Dosis des proximalen Femurs im Mittel

um 1 Gy an, so nimmt die relative Wahrscheinlichkeit einer Spezifischen Signalalteration um 26,4% zu. Das R-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,456, was nach Cohen einem starken Effekt entspricht. Dagegen konnte kein signifikanter Einfluss die mittlere Mediandosis auf die Ausbildung einer Spezifischen Signalalteration im Femurkopf ermittelt werden. Bei der Mediandosis des Hüftkopfes (Chi-Quadrat(1)=2,296, p=0,130, n=56), als auch der Mediandosis des Proximalen Femurs (Chi-Quadrat(1)=1,92, p=0,661, n=56) war das Modell als Ganzes nicht signifikant.

Logistische Regressionsanalyse	Regressions- koeffizient B	SF	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI für Exp(B)	
							Unterer	Oberer
							Wert	Wert
Maximaldosis Hüftkopf	0,231	0,088	6,893	1	0,009	1,260	1,060	1,497
Mediandosis Hüftkopf	0,150	0,122	1,510	1	0,219	1,162	0,914	1,477
max. Dosis prox. Femur	0,234	0,088	7,104	1	0,008	1,264	1,064	1,501
med. Dosis prox. Femur	-0,034	0,074	0,210	1	0,647	0,967	0,837	1,117

Tabelle 25 **Regressionsanalyse Spezifische Signalalteration Hüftkopf in Abhängigkeit der maximalen und medianen Dosis im Hüftkopf und proximalen Femur**

Betrachtet man den Einfluss der maximalen und medianen Bestrahlungsdosis in den Risikostrukturen in Bezug auf die bestätigten ON im Femurkopf (n=2) ergeben sich ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Es zeigte sich, dass bereits das Modell als Ganzes für die maximale (Chi-Quadrat(1)=3,089, p=0,079, n=56) und mediane (Chi-Quadrat(1)=0,324, p=0,569, n=56) Dosis im Femurkopf, als auch die maximale (Chi-Quadrat(1)=3,020, p=0,082, n=56) und mediane (Chi-Quadrat(1)=0,147, p=0,702, n=56) Dosis im proximalen Femur nicht signifikant sind.

Um den möglichen Confounder „*Trauma in der Anamnese*“ (zurückliegende Frakturen im Bereich des Beckens, des Schenkelhalses oder des Femurs) bei der Beurteilung der maximalen Strahlendosis als auslösenden Faktor einer ON zu berücksichtigen wurden für beide Risikostrukturen jeweils eine logistische Regressionsanalyse unter Einschluss des Parameters „*Trauma in der Anamnese*“ durchgeführt. Abhängige Variable war weiterhin die Spezifische Signalalteration im Hüftkopf und unabhängige Variable war das „*Trauma in der Anamnese*“ und jeweils die maximale Bestrahlungsdosis in den Risikostrukturen „*Hüftkopf*“ und „*Proximaler Femur*“.

Logistische Regressionsanalyse	Regressions- koeffizient B	SF	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI für Exp(B)	
							Unterer	Oberer
							Wert	Wert
Trauma-Anamnese	4,011	2,064	3,775	1	0,052	55,192	0,965	3155,50
Maximaldosis Hüftkopf	0,293	0,127	5,375	1	0,020	1,341	1,046	1,718

Tabelle 26 Regressionsanalyse Spezifische Signalalteration Hüftkopf in Abhängigkeit der maximalen Dosis im Hüftkopf und „Trauma in der Anamnese“

Es ergibt sich, dass das Modell als Ganzes für die Maximaldosis im Hüftkopf (Chi-Quadrat(1)=16,649, $p=0,000$, $n=55$), als auch für den proximalen Femur (Chi-Quadrat(1)=16,579, $p=0,000$, $n=55$) weiterhin signifikant bleibt. Auch bleiben die maximalen Dosen in den jeweiligen Strukturen „Hüftkopf“ ($p=0,020$) (siehe Tabelle 26) und „Proximaler Femur“ ($p=0,019$) (siehe Tabelle 27) weiterhin signifikant. Dagegen ergibt sich bei dieser Untersuchung kein signifikanter Einfluss des Traumas mehr sowohl für die Ausbildung einer Spezifischen Signalalteration im „Hüftkopf“ ($p=0,052$) als auch im „Proximalen Femur“ ($p=0,053$). Der signifikante Einfluss der maximalen Bestrahlungsdosis in den Risikostrukturen bleibt somit auch unter Berücksichtigung von möglichen Confoundern bestehen.

Logistische Regressionsanalyse	Regressions- koeffizient B	SF	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI für Exp(B)	
							Unterer	Oberer
							Wert	Wert
Trauma-Anamnese	4,008	2,070	3,748	1	0,053	55,044	0,951	3184,65
Max. Dosis prox. Fem.	0,298	0,127	5,505	1	0,019*	1,347	1,050	1,727

Tabelle 27 Regressionsanalyse Spezifischen Signalalteration Hüftkopf in Abhängigkeit der maximalen Dosis im proximalen Femur und „Trauma in der Anamnese“

3.3.1.3 Pathologische klinische Befunde

Als mögliche klinische Manifestationen einer ON im Hüftgelenk wurden die von den Patienten angegebenen Schmerzen auf der NRS sowie eine pathologisch eingeschränkte Innenrotation oder Abduktion statistisch ausgewertet. Ein durchgeführter Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf keine signifikant stärkeren Schmerzen angeben als das restliche Kollektiv. Dies gilt sowohl für die linke (Mann-Whitney-U-Test: $U=22,000$, $p=0,433$) als auch rechte Hüfte (Mann-Whitney-U-Test: $U=58,500$, $p=0,136$). Gleiches gilt für Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Acetabulum (Mann-Whitney-U-Test_{linke Hüfte}: $U=138,500$, $p=0,380$; Mann-Whitney-U-Test_{rechte Hüfte}: $U=86,500$, $p=0,518$). Auch bei den 2 Patienten mit einer ON im Hüftkopf ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zum angegebenen Schmerz, weder am rechten (Mann-Whitney-U-Test: $U=43,000$, $p=0,264$) noch am linken (Mann-Whitney-U-Test: $U=54,500$, $p=0,498$) Hüftgelenk. Dagegen korrelieren die Werte der NRS der

rechten und linken Hüfte des Patientenkollektives signifikant miteinander ($r_s = 0,754$, $p = 0,000$, $n = 75$). Dabei handelt es sich nach Cohen um einen starken Effekt.

	Spez. Hüftkopf	Signalalt. Hüftkopf	Σ
Pathologische Innenrotation	0 (0,0%)	11 (14,5%)	11 (14,5%)
Ø pathologische Innenrotation	4 (5,3%)	61 (80,3%)	65 (85,5%)
Pathologische Abduktion	1 (1,3%)	14 (18,4%)	15 (19,7%)
Ø pathologische Abduktion	3 (3,9%)	58 (76,3%)	61 (80,3%)
Σ	4 (5,3%)	72 (94,7%)	76 (100,0%)

Tabelle 28 Verteilung der pathologischen Innenrotation und Abduktion bei Patienten mit und ohne Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf ($p = 0,398$)

Auch waren Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf, aber auch Patienten mit einer bestätigten Hüftkopfnekrose nicht klinisch durch eine eingeschränkte Innenrotation (Chi-Quadrat_{Signalalteration Hüftkopf}(1)=0,715, $p = 0,398$, $n = 76$; Chi-Quadrat_{ON Hüftkopf}(1)=0,074, $p = 0,786$, $n = 76$) oder Abduktion (Chi-Quadrat_{Signalalteration Hüftkopf}(1)=0,348, $p = 0,555$, $n = 76$; Chi-Quadrat_{ON Hüftkopf}(1)=1,188, $p = 0,276$, $n = 76$) auffällig.

	Bestätigte Hüftkopf	ON Hüftkopf	Σ
Pathologische Innenrotation	0 (0,0%)	11 (14,5%)	11 (14,5%)
Ø pathologische Innenrotation	2 (2,6%)	63 (82,9%)	65 (85,5%)
Pathologische Abduktion	1 (1,3%)	14 (18,4%)	15 (19,7%)
Ø pathologische Abduktion	1 (1,3%)	60 (78,9%)	61 (80,3%)
Gesamt	2 (2,6%)	74 (97,4%)	76 (100,0%)

Tabelle 29 Verteilung der pathologischen Innenrotation und Abduktion bei Patienten mit und ohne bestätigter ON im Hüftkopf ($p = 0,555$)

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf und Acetabulum, aber auch Patienten mit einer bestätigten ON im Hüftkopf keine schlechteren Ergebnisse in den erhobenen klinischen Scores (SF36 und HHS) aufzeigen. Ein durchgeführter Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied bei den Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf in der körperlichen (Mann-Whitney-U-Test: $U = 114,000$, $p = 0,509$) und psychischen Summenskala (Mann-Whitney-U-Test: $U = 114,00$, $p = 0,509$) im Vergleich zum restlichen Kollektiv. Gleiches gilt für Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Acetabulum für die körperliche (Mann-Whitney-U-Test: $U = 179,500$, $p = 0,287$) und psychische Summenskala (Mann-Whitney-U-Test: $U = 167,500$, $p = 0,199$) des SF36. Auch Patienten mit einer bestätigten ON im Hüftkopf zeigten keine signifikant schlechteren Ergebnisse in

der körperlichen (Mann-Whitney-U-Test: $U=42,000$, $p=0,308$) und psychischen Summenskala (Mann-Whitney-U-Test: $U=58,000$, $p=0,622$).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf (Chi-Quadrat(3)=3,036, $p=0,386$, $n=76$) oder Acetabulum (Chi-Quadrat(3)=1,521, $p=0,677$, $n=76$), aber auch Patienten mit einer bestätigten ON im Hüftkopf (Chi-Quadrat(3)=3,728, $p=0,292$, $n=76$) keine schlechteren Werte im Harris-Hip-Score im Vergleich zum restlichen Kollektiv aufweisen (siehe Tabelle 30 bis Tabelle 32).

	Spez. Hüftkopf	Signalalt. Hüftkopf	Σ
HHS			
Exzellent	1 (1,3%)	34 (44,7%)	35 (46,1%)
Gut	3 (3,9%)	24 (31,6%)	27 (35,5%)
Durchschnittlich	0 (0,0%)	6 (7,9%)	6 (7,9%)
Schlecht	0 (0,0%)	8 (10,5%)	8 (10,5%)
Gesamt	4 (5,3%)	72 (94,7%)	76 (100,0%)

Tabelle 30 Verteilung der Ergebnisse des HHS in Abhängigkeit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf ($p=0,386$)

	Spez. Acetabulum	Signalalt. Acetabulum	Σ
HHS			
Exzellent	4 (5,3%)	31 (40,8%)	35 (46,1%)
Gut	2 (2,6%)	25 (32,9%)	27 (35,5%)
Durchschnittlich	1 (1,3%)	5 (6,6%)	6 (7,9%)
Schlecht	0 (0,0%)	8 (10,5%)	8 (10,5%)
Gesamt	7 (9,2%)	69 (90,8%)	76 (100,0%)

Tabelle 31 Verteilung der Ergebnisse des HHS in Abhängigkeit einer Spezifischen Signalalteration im Acetabulum ($p=0,677$)

	ON Hüftkopf	Ø ON Hüftkopf	Σ
HHS			
Exzellent	0 (0,0%)	35 (46,1%)	35 (46,1%)
Gut	2 (2,6%)	25 (32,9%)	27 (35,5%)
Durchschnittlich	0 (0,0%)	6 (7,9%)	6 (7,9%)
Schlecht	0 (0,0%)	8 (10,5%)	8 (10,5%)
Gesamt	2 (2,6%)	74 (97,4%)	76 (100,0%)

Tabelle 32 Verteilung der Ergebnisse des HHS in Abhängigkeit der bestätigten ON Hüftkopf ($p=0,292$)

3.3.1.4 Zusammenhang zwischen der ON und dem Grad der Arthrose im Hüftgelenk

Abschließend wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ON im Hüftgelenk und die Ausbildung einer Arthrose mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass sowohl bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf ($\chi^2(3)=11,914$, $p=0,008$, $n=76$), aber auch bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Acetabulum ($\chi^2(3)=10,582$, $p=0,014$, $n=76$) dieser Befund mit dem Grad der Arthrose nach Tönnis signifikant korreliert (Tabelle 33 und Tabelle 34). Dieser Zusammenhang ist sowohl für Patienten mit Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf (Cramers $V=0,396$, $p=0,08$), aber auch Acetabulum (Cramers $V=0,373$, $p=0,014$) sehr stark (wobei Cramers V bei den Patienten mit Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf nicht signifikant ist).

	Spez. Hüftkopf	Signalalt. Hüftkopf	Ø Spez. Hüftkopf	Signalalt. Hüftkopf	Σ
Arthrose nach Tönnis					
Grad 0	2 (2,6%)		27 (35,5%)		29 (38,2%)
Grad 1	0 (0,0%)		40 (52,6%)		40 (52,6%)
Grad 2	2 (2,6%)		4 (5,3%)		6 (7,9%)
Grad 3	0 (0,0%)		1 (1,3%)		1 (1,3%)
Gesamt	4 (5,3%)		72 (94,7%)		76 (100,0%)

Tabelle 33 Verteilung des Grades der Arthrose bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf ($p=0,008$)

	Spez. Acetabulum	Signalalt. Acetabulum	Ø Spez. Acetabulum	Signalalt. Acetabulum	Σ
Arthrose nach Tönnis					
Grad 0	2 (2,6%)		27 (35,5%)		29 (38,2%)
Grad 1	3 (3,9%)		37 (48,7%)		40 (52,6%)
Grad 2	1 (1,3%)		5 (6,6%)		6 (7,9%)
Grad 3	1 (1,3%)		0 (0,0%)		1 (1,3%)
Gesamt	7 (9,2%)		69 (90,8%)		76 (100,0%)

Tabelle 34 Verteilung des Grades der Arthrose bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Acetabulum ($p=0,014$)

Noch viel deutlicher fällt das Ergebnis bei Patienten mit einer bestätigten ON im Hüftkopf aus ($\chi^2(3)=23,964$, $p=0,000$, $n=76$). Dort ist die Korrelation zum Grad der Arthrose hoch signifikant (Tabelle 35). Auch der Zusammenhang (Cramers $V=0,562$, $p=0,000$) erweist sich als ein sehr starker.

	ON Hüftkopf	Ø ON Hüftkopf	Gesamt
Arthrose nach Tönnis			
Grad 0	0 (0,0%)	29 (38,2%)	29 (38,2%)
Grad 1	0 (0,0%)	40 (52,6%)	40 (52,6%)
Grad 2	2 (2,6%)	4 (5,3%)	6 (7,9%)
Grad 3	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Gesamt	2 (2,6%)	74 (97,4%)	76 (100,0%)

Tabelle 35 Verteilung des Grades der Arthrose bei Patienten mit einer bestätigten ON im Hüftkopf (p=0,000)

3.3.2 Arthrose

Um die applizierte Dosis als möglichen Risikofaktoren für die Ausbildung einer Arthrose im Hüftgelenk zu untersuchen wurde eine Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Diese konnte keinen Zusammenhang zwischen dem Grad der Arthrose nach Tönnis und der Maximaldosis sowohl im Hüftkopf ($r_s=-0,80$, $p=0,558$, $n=56$) und im proximalen Femur ($r_s=-0,092$, $p=0,502$, $n=56$) als auch der Mediodosis im Hüftkopf ($r_s=-0,166$, $p=0,223$, $n=56$) und proximalen Femur ($r_s=-0,017$, $p=0,904$, $n=56$) herstellen.

3.3.3 Zeichen einer chronischen Gelenksreizung

Als Zeichen einer chronischen Gelenksreizung wurden in diesem Zusammenhang ein Erguss und eine mindestens mittelgradige Kapseldistension in den MRT-Aufnahmen gewertet. Diese radiologisch gestellte Diagnose traf auf 7 Patienten (9,21%) des Kollektivs zu.

Um die Abhängigkeit der Ausbildung einer chronischen Gelenksreizung von der Bestrahlungsdosis zu untersuchen wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Unabhängige Variablen waren dabei die Mittelwerte der Maximal- und Mediodosis im Hüftkopf und Proximalen Femur.

Logistische Regressionsanalyse	Regressions- koeffizient B	SF	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% KI für Exp(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Maximaldosis Hüftkopf	-0,121	0,066	3,361	1	0,067	0,886	0,778	1,008
Mediodosis Hüftkopf	-0,085	0,043	3,914	1	0,048	0,918	0,844	0,999
Maximaldosis proximaler Femur	-0,135	0,071	3,632	1	0,057	0,874	0,761	1,004
Mediodosis proximaler Femur	-0,143	0,066	4,746	1	0,029	0,868	0,762	0,986

Tabelle 36 Regressionsanalyse Arthritis in Abhängigkeit der Dosis in den Risikoorganen

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Mediodosis im Proximalen Femur auf die Ausbildung einer Chronischen Hüftgelenksreizung. Das Modell als Ganzes ($\chi^2(1)=5,231$, $p=0,022$,

n=56) als auch der Koeffizient der Mediandosis im proximalen Femur sind signifikante, nicht jedoch für die Mediandosis im Hüftkopf (Chi-Quadrat(1)=3,731, $p=0,053$, n=56). Steigt die mediane Dosis im proximalen Femur um 1 Gy an, fällt die Wahrscheinlichkeit von radiologischen Zeichen einer chronischen Gelenksreizung im Hüftkopf um 13,2%. Das R-Quadrat nach Nagelkerke beträgt 0,197, was nach Cohen einem mittleren Effekt entspricht.

Bezogen auf die Maximaldosis im Hüftkopf (Chi-Quadrat(1)=4,024, $p=0,045$, n= 56) (+/- Proximaler Femur) (Chi-Quadrat(1)=4,360, $p= 0,037$, n=56) konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden, da die Variablen an sich nicht signifikant waren (siehe Tabelle 36).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden klinische, radiologische und dosimetrische Daten von Prostatakarzinom-Patienten ausgewertet, die zuvor durch die wissenschaftlichen Mitarbeiter Anna Chang und Robert Reiff erhoben wurden. Es konnten 76 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 73,0 Jahren in die Studie aufgenommen werden, bei einem durchschnittlichen Follow-up von 6,5 Jahren.

Endpunkt der Studie war eine in der MRT Untersuchung (koronare STIR- und axiale T1-Wichtung) festgestellte Spezifische Signalalteration im Hüftkopf (n=4) oder Acetabulum (n=7). Als Spezifische Signalalteration wurden Signalsteigerung in der STIR-Sequenz mit einer korrespondierenden Signalabsenkung in der T1-Wichtung gewertet. Im Einzelfall wurde bereits bei einer alleinigen Signalhyperintensität in der STIR-Sequenz oder Signalhypointensität in der T1-Wichtung diese als Spezifische Signalalteration gewertet. Diese wurden in der Studie als Hinweis auf ein Ödem und/oder Osteonekrose in dem jeweiligen Areal gewertet und unter Verwendung der ARCO-Klassifikation eingeteilt [76].

Sekundäre Endpunkte der Studie waren in der Röntgendiagnostik eine festgestellte Arthrose im Hüftgelenk (n=47), sowie in der MRT Untersuchung festgestellte Insuffizienzfrakturen (n=0) und Zeichen einer chronischen Hüftgelenksreizung (n=7). Die Arthrose wurde anhand der Tönnis Klassifikation [65] in Grad 1 bis 3 eingeteilt. Diagnostisches Kriterium für eine Insuffizienzfraktur war gemäß der aktuellen Leitlinie [42] eine dünne Frakturlinie in der T1 Wichtung mit umgebender Signalhyperintensität in der STIR Sequenz. Als Zeichen einer chronischen Gelenksreizung wurden ein Erguss und eine mindestens mittelgradige Kapseldistension in den MRT-Aufnahmen gewertet. Zur weiteren Spezifizierung der MRT Befunde wurde bei 19 Patienten (25,0%) die Indikation für eine weitere, über das anfänglich definierte Studienprotokoll hinauslaufende Diagnostik (KM-MRT, Skelettszintigraphie) gestellt. In dieser bestätigte sich bei 2 Patienten (2,63%) die Spezifische Signalalteration im Hüftkopf als eine Osteonekrose. Diagnostisches Kriterium für die Diagnose einer Osteonekrose im Hüftkopf war eine Signalsteigerung in der STIR oder einer äquivalenten fettunterdrückenden Wichtung und korrespondierenden Signalhypointensität in der T1-Wichtung mit umgebender bandartiger Signalabsenkung. Bei den restlichen Patienten zeigte sich die zuvor detektierte Spezifische Signalalteration im Hüftkopf oder Acetabulum als degenerative Veränderung (n=2), Skelettkarzinose (n=2) oder waren zu Zeitpunkt der Untersuchung bereits reversibel (n=3).

In der Literatur besteht keine einheitliche Nomenklatur für die ON. Die Begriffe Osteonekrose, avaskuläre Nekrose und ischämische Nekrose werden oft synonym verwendet, obwohl sie durchaus differenzierte Phänomene beschreiben. Das Phänomen des Zelluntergangs des Knochens wurde ursprünglich als aseptische oder avaskuläre Nekrose bezeichnet, um eine Abgrenzung zur Tuberkulose oder anderen entzündlichen Veränderungen des Knochens zu schaffen [18]. In neuerer Zeit wird vermehrt der Begriff der Osteonekrose verwendet. Diese beschreibt eine histologische

und/oder radiologische Veränderung des Knochens aufgrund einer Ischämie, welche vor allem in der Metaphyse und Diaphyse lokalisiert ist. Im Gegensatz dazu beschreibt der Begriff der ischämischen Nekrose eine Veränderung im epiphysealen und subartikulären Teil des Knochens nach einem ischämischen, nicht infektiösen, Insult. Hier ist der betroffene Knochenteil mit Knorpel überzogen [18, 19].

Einen weiteren Begriff, der in der Literatur vereinzelt im Kontext mit einer Osteonekrose nach Strahlentherapie verwendet wird, ist die sogenannte Strahlenosteitis („*Radiation osteitis*“). Der Begriff der Strahlenosteitis wurde zum ersten Mal von James Ewing im Jahr 1926 verwendet, um eine strahleninduzierte Knochenveränderung zu beschreiben. Sie ist eine späte Komplikation der Radiotherapie mit marmorierten Veränderungen der Knochenstruktur, Osteopenie, Vergrößerung der Trabekelstruktur und teilweiser fokal gesteigerter Knochendichte [79]. Hauptmanifestationsort sind die langen Röhrenknochen, die Beckenknochen, die Wirbelsäule, das Iliosakralgelenk und die Mandibula. Labayen et al. [79] beschreiben, dass die Pathophysiologie nicht endgültig geklärt ist. Die Gruppe nimmt an, dass es in Folge der Strahleneinwirkung zu einer Entzündung der kleinen Blutgefäße des Knochens und der Knochenzellen selbst kommt (deswegen auch der Begriff „*Osteitis*“). In Folge kommt es zu einer gestörten Funktion der Osteoblasten und zu einer vaskulären Fibrose [79].

Eine entscheidende und nicht leicht zu beantwortende Frage, die sich während der Auswertung der Daten ergab: Wie sind die in den Screening-MRT-Aufnahmen festgestellte Spezifische Signalalteration zu interpretieren?

Die in der MR diagnostizierten Spezifische Signalalteration zeigt am ehesten ödematöse Veränderungen des Knochens, die sich in der T1-Wichtung mit einer Signalthypointensität und einer korrespondierenden Signalhyperintensität in der STIR-Sequenz darstellen. Ursache des Ödems können differentialdiagnostisch eine Osteonekrose, eine Insuffizienzfraktur, Arthrose oder Andere sein [42].

Das in der Literatur beschriebene Transiente Knochenmarksödem stellt sich ebenfalls in der MRT in der T1-Wichtung als diffuse, unscharfe Signalthypointensität mit korrespondierender Signalhyperintensität in den flüssigkeitssensitiven Sequenzen (wie der etwa der STIR) dar, welche kaum KM aufnimmt [42]. Pathophysiologisch basiert das transiente Knochenmarksödem auf einer gelenknahen spongiösen Fraktur [42]. Jedoch ist es in der vorliegenden Studie aufgrund des langen Follow-ups von 6,5 Jahren abwegig von einem Transienten Knochenmarködem aufgrund der Bestrahlung zu sprechen, obwohl in der Literatur kein zeitlicher Grenzwert für diese Diagnosestellung genannt wird.

Insuffizienzfrakturen stellen sich in T1-Wichtungen als dünne, gezackte Linien dar [42]. In den wassersensitiven Sequenzen kann man zwischen Gelenkfläche den Frakturlinien ein Ödem erkennen [42]. Bei den hier untersuchten Patienten waren weder in der MRT noch in den Röntgenaufnahmen der Hüfte Frakturen zu erkennen.

Die ON im Hüftkopf stellt sich in der T1-Wichtung als fettäquivalentes Signal mit umgebender Signalthypointensität dar und korrespondierender Signalhyperintensität in der STIR-Sequenz und Ausbildung einer Doppellinie [42]. Diese bandartige Erscheinung ist das entscheidende Kriterium für die Diagnose einer Hüftkopfnekrose in der MRT [46]. Jedoch konnte diese Doppellinie bei lediglich 2 der 4 Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf detektiert werden.

Die bereits oben beschriebene Strahlenosteitis stellt sich im MRT in der T1-Wichtung als Signalthypointensität und in der T2-Wichtung oder STIR-Sequenz als Signalhyperintensität dar [15]. Diese Definition entspräche am ehesten den in der Studie im MRT festgestellten Definitionskriterien einer Spezifischen Signalalteration im Hüftgelenk. Jedoch ist die Strahlenosteitis in der aktuellen Literatur und im klinischen Alltag keine etablierte Diagnose. Genaue Definitionen und Untersuchungen zur Ätiopathologie fehlen.

Von den 76 in die Studie aufgenommenen Patienten zeigte sich im MRT bei 4 Patienten (5,26%) eine Spezifische Signalalteration im Hüftkopf und bei 7 Patienten (9,21%) im Acetabulum. Diese wurden als Hinweis auf eine Osteonekrose gemäß der ARCO-Klassifikation eingeteilt. Die ARCO-Klassifikation wird von der S3-Leitlinie der atraumatischen Femurkopfnekrose [42] als Klassifikation empfohlen, obwohl diese 1993 nur in einem Newsletter der Gesellschaft dokumentiert ist und niemals voll publiziert wurde. In der Studie war kein Patient fortgeschrittener als ARCO 3 [42]. In der angeschlossenen weiteren Diagnostik konnte die ON im Hüftkopf bei 2 Patienten (2,63%) diagnostiziert werden.

Ein Vergleich mit der Literatur [14-17] zeigt ähnlich niedrige Häufigkeiten an Osteonekrosen von 0 bis 1,1% für ein Kollektiv von Patienten, die wegen einer malignen Neoplasie im Becken bestrahlt wurden. So zeigt sich in einer Studie [17] über 3155 Patientinnen nach Bestrahlung bei gynäkologischen Neoplasien in der Beckenregion eine Häufigkeit von 0,4% (14 Patientinnen) an symptomatischen Osteonekrosen in der Beckenregion. Patientinnen, die anamnestisch Schmerzen im Bereich des Beckens oder im unteren Bereich der Wirbelsäule angaben, wurden einer Diagnostik mit Röntgen und CT- oder MRT-Aufnahmen des Beckens unterzogen. Diagnostisches Kriterium für eine ON waren auffällige sklerosierte oder osteopenische Areale in den Röntgenaufnahmen, multiple Frakturen oder Pseudoarthrosen, Insuffizienzfrakturen oder Zeichen eines Knochenödems in den MRT-Aufnahmen. Die betroffenen Knochenstrukturen der 14 Patientinnen wurden mit einer Mediandosis von 51 Gy bestrahlt, was im Vergleich zu dem vorliegenden Kollektiv mit einer Mediandosis im Hüftkopf von 35,60 Gy bei Patienten mit einer ON im Hüftkopf einer viel höheren Dosisbelastung entspricht. Jedoch fehlen in der Publikation Angaben in welchen Knochenstrukturen des Beckens die Osteonekrosen vorlagen, was einen Vergleich mit den hier vorliegenden Daten erschwert. Darüber hinaus wurden klinisch asymptomatische Patienten keiner radiologischen Diagnostik unterzogen. So bleiben asymptomatische Veränderungen im Beckenknochen in dieser Studie unentdeckt. Wie die vorliegende Studie zeigt sind radiologisch detektierte Veränderungen im Hüftgelenk oft asymptomatisch, so konnte in der vorliegenden Studie bei Patienten mit Veränderung

im MRT keine signifikant stärkeren Schmerzen (gemessen an der NRS) im Vergleich zum restlichen Kollektiv festgestellt werden. Auch zeigten sich keine signifikant schlechteren Werte in der Lebensqualitätsanalyse (SF-36) und Hüftgelenksfunktionalität (HHS) bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftgelenk. Auch ist es fraglich, ob die in der Publikation angegebenen Kriterien eine ausreichend hohe Spezifität aufweisen, um die Diagnose einer Osteonekrose zu stellen. So ist es zwar nach der ARCO Klassifikation zulässig mit osteopenischen Arealen im Röntgen von einer ON Stadium 2 zu sprechen, doch müsste sich laut aktueller Leitlinie [45] diesem Befund zur weiteren Verifizierung des Befundes ein MRT oder zur Beurteilung von subchondralen Frakturen ein CT durchgeführt werden, was in dieser Studie nicht immer geschah. Auch sind in den durchgeführten MRTs der Studie bereits alleinige Knochenödemen als ON gewertet worden, dies ist aber nur bei einem gleichzeitig vorhandenen Doppellinienzeichen zulässig [45]. In einer weiteren Studie [14] mit einem weiblichen Patientenkollektiv (285 Patientinnen) zeigt sich nach Bestrahlung der Beckenregion bei Uterus- oder Cervix-Ca eine Häufigkeit von 1,1% (3 Patientinnen) an Hüftkopfnnekrosen. Endpunkt der Studie waren jedoch Insuffizienzfrakturen, ON waren nur sekundärer Endpunkt. Teil der Diagnostik war eine CT oder MRT-Diagnostik, jedoch werden in der Publikation keine Angaben zu den Diagnosekriterien für eine ON gemacht. Auch wurden in dieser Studie keine dosimetrischen Parameter ausgewertet. Ein Vergleich der Inzidenz der ON oder die der Dosisbelastung der Patienten mit einer ON im Hüftkopf mit den Daten der vorliegenden Studie ist somit nur eingeschränkt möglich. Ugurluer et al. [15] publizierten in einer Studie die Häufigkeit an Hüftkopfnnekrosen bei 0,8% (1 Patient) nach Bestrahlung der Beckenregion bei 122 Patienten (99 Frauen und 23 Männern). Bestrahlungsindikation war ein Cervix-Ca (65,6%), Rektum-Ca (18,0%), Blasen-Ca (10,7%) oder Endometrium-Ca (5,7%). Diagnostisches Kriterium für eine ON im Hüftkopf war ein peripheres Signalthypointensitätsband mit Aussparung der zentralen Region in der T1-Wichtung und einer korrespondierenden Signalhyperintensität in der T2-Wichtung und einem charakteristischen Doppellinienzeichen. Dies entspricht im Kern der Empfehlung der aktuellen Leitlinie [45] und auch den zugrundeliegenden diagnostischen Kriterien der vorliegenden Arbeit, mit Ausnahme der MRT Sequenzen. Wobei die T2-Sequenz in der Studie und die STIR-Sequenz in der vorliegenden Studie beides wassersensitive Sequenzen sind und zur Darstellung eines Knochenödems sinnvoll sind. Jedoch wird die Interpretation der Ergebnisse durch das Fehlen jeglicher Angaben zu Dosis, Technik und Dosisverteilung erschwert. In einer weiteren Studie [80] von 4067 Patienten, die wegen eines lokalisierten, nicht metastasierten Prostatakarzinom eine Strahlentherapie erhalten haben zeigt sich die Häufigkeit an Spätschäden am Hüftgelenk mit 2,7% ähnlich hoch wie in der vorliegenden Arbeit (2,63%). Von den 4067 Patienten haben 2556 Patienten (63%) eine alleinige perkutane Strahlentherapie erhalten, 1508 Patienten (27%) eine Brachytherapie mit oder ohne zusätzlicher perkutaner Strahlentherapie und 1738 Patienten (43%) wurden zusätzlich mit einer neoadjuvanten oder gleichzeitigen Gabe von Antiandrogenen behandelt. 45,9 % des Patientenkollektives erhielt eine 3D-konformale Strahlentherapie, 65,1% eine intensitätsmodulierte

Strahlentherapie. Bei allen Patienten lag vor Bestrahlung ein natives Röntgenbild und CT zur Beurteilung des Ausgangsbefundes vor. Das mediane follow-up lag bei 7 Jahren (Spannweite 3-23 Jahre). Endpunkt der Studie war jedoch nicht die Ausbildung einer radiologisch sichtbaren ON im Hüftgelenk, sondern die Notwendigkeit eines Hüftgelenkersatzes aufgrund von Schmerzen nach Bestrahlung. 121 Patienten (2,7%) klagten nach einer medianen Zeit von 72 Monaten nach Therapie über mäßige bis starke Schmerzen im Hüftgelenk. Davon erhielten 73 Patientin in der Folge einen Hüftgelenkersatz aufgrund von persistierenden Beschwerden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsmodalitäten (perkutane Strahlentherapie alleine, in Kombination mit einer Brachytherapie, Brachytherapie alleine oder in Kombination mit einer Antiandrogenen Therapie) festgestellt werden. Alleiniger signifikanter Einflussfaktor für die Notwendigkeit eines Hüftgelenkersatzes nach Strahlentherapie waren bekannte degenerative Veränderungen im Hüftgelenk vor Bestrahlung ($p < 0,0001$) und eine verlängerte Gabe von Antiandrogenen ($p < 0,0001$). Jedoch ist die Wahl des Endpunktes der Studie mit Schmerzen im Hüftgelenk und daraus resultierender Notwendigkeit eines Hüftgelenkersatzes ungünstig gewählt, da dies ein häufiges klinisches Erscheinungsbild im Alter ist und häufig durch Arthrose verursacht wird, was in der Arbeit auch als ein signifikanter Einflussfaktor ausgemacht wird. So ist es doch viel wahrscheinlicher, dass die vorbestehende Arthrose unabhängig von der Strahlentherapie in dem untersuchten Patientenkollektiv zu Gelenkbeschwerden und zu der Notwendigkeit eines Gelenkersatzes führte. Auch sind in der Studie Patienten zugelassen, die eine Antiandrogene Therapie erhalten haben, obwohl diese in der Literatur als Risikofaktoren für die Ausbildung einer ON benannt wird [28, 29]. Auch finden keine dosimetrische Auswertungen Eingang in die Arbeit. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie nur eingeschränkt vergleichbar mit den Daten der vorliegenden Studie.

Jedoch liegen auch Studien vor, die kein erhöhtes Auftreten von ON im Hüftkopf nach Bestrahlung der Beckenregion zeigen. In einer Studie [16] an 34 Patienten nach kombinierter Radiochemotherapie bei Anal-Ca zeigt sich bei keinem Patienten eine ON in der Beckenregion. Nach Angaben der Autoren lag bei der Bestrahlungsplanung der Hüftkopf im Hochdosisbereich und die Dosis im Becken lag bei allen Patienten bei mindestens 45 Gy. Die Chemotherapie wurde gemäß des „UKCCCR Anal Cancer Trial“ oder „UKCCCR ACT II“ Protokoll mit 5-Fluoruracil, Mitomycin-C und Cisplatin durchgeführt. Teil der Diagnostik war eine MRT Untersuchung der Hüftgelenke alleine in T1-Wichtung. Die Autoren berichten, dass bei keinem Patienten „ON typische“ Zeichen in den MRT Untersuchungen ausgemacht werden konnten. Jedoch werden keine Angaben zu den angesetzten diagnostischen Kriterien einer ON in der Beckenregion gemacht auch ist eine alleinige MRT-Diagnostik in T1-Wichtung ohne Zunahme einer wassersensitiven, fettunterdrückenden Sequenz unzureichend um knöcherne Veränderung, wie die Ausbildung einer ON, zu beurteilen [42]. Auch sind in der Studie bereits Patienten ab einem follow-up von 6 Monaten (mittleres follow-up 35 Monate, Spannweite 6-107 Monate) eingeschlossen. Auch wenn in der Literatur keine zeitlichen

Angaben zwischen schädigender Strahleneinwirkung und radiologisch sichtbaren ON vorliegen, ist ein follow-up von nur 6 Monaten doch sehr gering angesetzt. In der vorliegenden Studie wurde ein follow-up von mindestens 5 Jahren angesetzt. Aufgrund dieser Tatsache und der Art der MRT Diagnostik ist diese Arbeit nur eingeschränkt mit der vorliegenden Studie vergleichbar.

Labayen et al. [79] stellten nach Literaturrecherche fest, dass die Häufigkeit der Strahlenosteitis in knöchernen Strukturen zwischen 0,45 und 21,9% variiert [79]. Diagnostisches Kriterium für eine Strahlenosteitis war eine Signalthypointensität in der T1-Wichtung und korrespondierender Signalhyperintensität in der T2-Wichtung. In der oben bereits erwähnten Studie von Ugurluer et al. [15] wurde die Diagnose der Strahlenosteitis bei 5 Patienten (4,1%) gestellt. Diese Zahl kommt der Häufigkeit an Spezifischen Signalalterationen im Hüftkopf von 5,26% in dieser Studie schon sehr nahe. Auch sind die Diagnosekriterien für eine Spezifische Signalalteration in der vorliegenden Studie und einer Strahlenosteitis bei Ugurluer fast identisch. Lediglich unterschiedlich ist die Wahl der Sequenzen T2-Wichtung und STIR, wobei es sich aber bei beiden um wassersensitive Sequenzen handelt.

Nach statistischer Auswertung der vorliegenden Daten ergibt sich eine Dosiswirkungsbeziehung zwischen der Maximaldosis im Hüftkopf (+/- Proximaler Femur) und der Ausbildung von Spezifischen Signalalterationen, nicht jedoch der Mediandosis. Die Maximaldosis im Hüftkopf ($p=0,009$) und Proximaler Femur ($p=0,008$), bestehend aus Hüftkopf, Schenkelhalsregion und Intertrochantärregion, haben einen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf.

Diese Beziehung bleibt auch unter Einbezug des statistischen Einflusses eines stattgehabten Traumas (zurückliegende Frakturen im Bereich des Beckens, des Schenkelhalses oder des Femurs), welche sich ebenfalls als signifikante Variable ergab, signifikant. Untersucht man den Einfluss beider Faktoren auf die Ausbildung einer Spezifischen Signalalteration in einem Test, bleibt lediglich der Einfluss der Maximaldosis im „Hüftkopf“ ($p=0,02$) als auch „Proximalen Femur“ ($p=0,019$) signifikant.

Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf haben eine Maximaldosis im Hüftkopf von 59,76 Gy (SD 1,51 Gy) erhalten, im Vergleich dazu das restliche Kollektiv lediglich 44,48 Gy (SD 0,30 Gy). Patienten mit einer ON im Hüftkopf haben eine Maximaldosis im Hüftkopf von 56,63 Gy (SD 2,29 Gy) erhalten, im Vergleich dazu das restliche Kollektiv lediglich 45,16 Gy (SD 0,31 Gy). Darüber hinaus ergibt sich eine Separation der kumulativen Dosisvolumenhistogramme im Hochdosisbereich von >50 Gy bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf im Vergleich zum rechtlichen Kollektiv (siehe Abb. 20 und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Dies bedeutet, dass der Volumenanteil des Hüftgelenkes, der mit mindestens 50 Gy oder mehr bestrahlt wurde, bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf deutliche über dem des restlichen Kollektivs liegt. Für die beiden Patienten mit einer ON im Hüftkopf liegt das kumulative DVH im Hochdosisbereich (55 bis 60 Gy) oberhalb derer des restlichen

Kollektivs, jedoch ist der Unterschied nur marginal (siehe Abb. 22 und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Nach diesen Ergebnissen sollte in der Bestrahlungsplanung zur Reduktion von Hüftgelenksschäden ein besonderes Augenmerk auf Dosispitzen über 50 Gy gelegt werden und diese möglichst vermieden werden.

Die meisten publizierten Studien zu diesem Thema beziehen sich nur auf die allgemeine Toxizität der Radiotherapie auf die knöchernen Strukturen im Becken, ohne eine Korrelation zu dosisvolumetrischen Parametern herzustellen [3]. Eine ähnliche Untersuchung, die sich ebenfalls dem dosisvolumetrischen Zusammenhang zu radiogenen pathologischen Knochenveränderungen (hier: Frakturhäufigkeit) widmete [81] wurde an 691 Patienten durchgeführt, die wegen eines Weichteilsarkoms der unteren Extremität bestrahlt wurden. Die verschriebene Dosis bei Patienten mit einer Fraktur betrug im Mittel 59 Gy (SD 8 Gy), im Vergleich zu einer Vergleichsgruppe ohne Frakturen 57 Gy (SD 8 Gy). Die mittlere und maximale Dosis im Femur sowie das Volumen des Femurs, das mit mehr als 40 Gy belastet wurde, stellten signifikante Prädiktoren für Frakturen dar. Die Häufigkeit an Strahlentherapie-assoziierten Frakturen war geringer, wenn die mittlere Dosis im Knochen <37 Gy und die maximale Dosis <59 Gy war. In einer weiteren Studie [82] mit Patienten, die wegen eines Weichteilsarkoms der proximalen unteren Extremität bestrahlt wurden zeigte sich ebenfalls eine signifikant höhere mittlere Dosis, V30, V40 und V60 am Oberschenkelhals im Kollektiv der Patienten mit einer Femurfraktur im Vergleich zum restlichen Kollektiv. Die dosimetrischen Daten von 4 Patienten mit einer Femurfraktur wurden mit 59 Patienten ohne Fraktur verglichen. Es zeigte sich eine signifikant höhere mittlere Dosis, V30, V40 und V60 am Oberschenkelhals im Kollektiv der Patienten mit einer Femurfraktur im Vergleich zum restlichen Kollektiv.

Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Zahlen des vorliegenden Kollektivs und verdeutlichen, dass unter anderem die Maximaldosis einen Einfluss auf pathologische Veränderungen im Knochen besitzt. Auch im vorliegenden Kollektiv zeigt sich, wie bereits oben beschrieben eine deutliche Separation der kumulativen DVHs im Bereich der V60, jedoch nicht im Bereich von V30 und V40 wie von den Autoren oben beschrieben. Jedoch konnte im vorliegenden Kollektiv kein signifikanter Einfluss der mittleren Dosis gezeigt werden.

Grigsby et al. [83] untersuchten an einem Kollektiv von Patientinnen, die wegen eines gynäkologischen Karzinoms in der Beckenregion bestrahlt wurden, den Einfluss der Bestrahlungsdosis auf die Ausbildung einer Schenkelhalsfraktur. Bei 10 von 207 Patientinnen wurde eine Fraktur festgestellt. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Bestrahlungsdosis und der Ausbildung einer Fraktur nachgewiesen werden. Trotzdem proklamiert die Forschungsgruppe, dass die Bestrahlungsdosis einen Einfluss auf die Ausbildung einer Fraktur haben kann. Auch wird in der Publikation nicht definiert, mit welchen diagnostischen Hilfsmitteln oder Kriterien die Schenkelhalsfraktur diagnostiziert wurde.

Die Lebensqualität nach Radiotherapie wurden in der vorliegenden Studie anamnestisch (NRS) und mittels etablierter Scores (SF-36 und HHS) untersucht. Die Auswertung des SF-36 ergab für das Kollektiv in der körperlichen Summenskala einen Wert von 44,52 Punkten (SD 11,26) und in der psychischen Summenskala einen Wert von 49,80 Punkten (SD 5,30). Beide Werte liegen mit ihren Standardabweichungen im Bereich von 50 Punkten, was einem durchschnittlichen Ergebnis entspricht. Vergleicht man diese Werte mit entsprechenden Normalwerten für die aktuelle deutsche Normalpopulation (körperliche Summenskala 42,71 Punkte und psychische Summenskala 53,98 Punkten [55]) ergeben sich vergleichbare Werte. Im Harris-Hip-Score erreichten die Patientin des Kollektives im Mittel 87,50 Punkte, was gemäß der publizierten Klassifikation [61] einem „guten Ergebnis“ (80 bis 89 Punkte) entspricht.

Klinisch haben Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf oder im Acetabulum, aber auch die Patienten mit einer ON im Hüftkopf keine stärkeren Schmerzen als die übrigen Patienten. Ähnliches zeigt sich bei der Auswertung der körperlichen Untersuchung. Hier konnte bei den Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf, aber auch bei den zwei Patienten mit bestätigter Osteonekrose im Hüftkopf, keine signifikante Einschränkung der Innenrotation oder Abduktion festgestellt werden.

In der aktuellen Literatur [21, 24, 40, 41] wird beschrieben, dass Patienten mit einer ON im Hüftkopf über Schmerzen in der Leiste und im Bereich des Oberschenkels berichten. Die Schmerzqualität wird von den Patienten als klopfend und tief beschrieben, mit Zunahme bei Belastung. Folge ist meist eine schmerzhafteste Bewegungseinschränkung, die besonders die Innenrotation des Femurs im Hüftgelenk betrifft [41]. Diese Eigenschaft konnten in diesem Kollektiv nicht nachgewiesen werden. In der oben bereits erwähnten Übersichtsarbeit von Labayen et al. [79] zu den klinischen Aspekten der Strahlenosteitis, wird diese ebenfalls als klinisch asymptomatisch beschrieben. Symptomatisch seien nur die Komplikationen wie etwa Insuffizienzfrakturen, Osteonekrosen oder Infektionen. Dies wäre mit den Ergebnissen für das Kollektiv mit Spezifischen Signalalterationen im Hüftgelenk vergleichbar, nicht jedoch für die beiden Patienten mit einer ON im Hüftkopf. Festzuhalten bleibt, dass diese beiden Patienten gemäß der ARCO Klassifikation einem Grad 3 zugeteilt worden. Dies bedeutet, dass die Gelenkfläche noch erhalten ist. Auch in den MRT Bildern stellte sich bei beiden Patienten die Gelenkfläche als rundlich, ohne Abflachungen oder Einsenkung dar. Somit könnte das klinisch asymptomatische Verhalten der Osteonekrosen im Hüftkopf zu erklären sein. Darüber hinaus handelt es sich mit einer Fallzahl von 2 um ein sehr kleines Kollektiv, d.h. die Ergebnisse der statistischen Tests sind nicht sehr aussagekräftig.

Im gesamten Patientenkollektiv konnte nach Abschluss der MRT-Untersuchungen keine Insuffizienzfraktur nachgewiesen werden. Definitionsgemäß [42] stellt sich die Insuffizienzfraktur in der MRT als dünne, gezackt verlaufende Linien in der T1- und T2-Wichtung dar. Diese Linien verlaufen nahezu parallel und mit nur wenigen Millimetern Abstand zur Gelenkfläche. In wassersensitiven Sequenzen (z.B. T2, STIR) zeigt sich zwischen den Linien und der Gelenkfläche

eine Signalhyperintensität. Das Fehlen von Insuffizienzfraktur in der vorliegenden Studie steht zum Teil im Kontrast zu einigen publizierten Studien, die eine moderat erhöhte Prävalenz von Insuffizienzfrakturen in der Beckenregion nach Bestrahlung dieser festgestellt haben. So zeigt sich in einer Studie [12] von 134 untersuchten Patienten, die zwischen 1998 und 2007 wegen eines Prostatakarzinoms mit einer perkutanen Strahlentherapie behandelt wurden eine Häufigkeit von 6,8% (8 Patienten) Insuffizienzfrakturen im Os Sakrum. Untersuchungsmodalität waren MRT, CT oder eine Skelettszintigraphie. Diagnostisches Kriterium für eine Insuffizienzfraktur in den MRT-Aufnahmen war eine Signalalteration mit Signalhypointensität in der T1-Wichtung und korrespondierender Signalhyperintensität in der T2-Wichtung. In den CT-Aufnahmen wurde eine Frakturlinie oder sklerotische Veränderungen des Knochens ohne osteolytische Areale als Insuffizienzfraktur gewertet. In der Skelettszintigraphie wurde ein regional gesteigerter Knochenstoffwechsel als Insuffizienzfraktur gewertet. Bei 3 Patienten wurde die Diagnose Insuffizienzfraktur in der Skelettszintigraphie und bei 5 Patienten in der MRT gestellt. Die mittlere und maximale Dosis der betroffenen Knochenstrukturen lagen im Mittel bei 37,4 Gy und 49,65 Gy, was die mittlere Maximaldosis der Risikostrukturen der vorliegenden Studie übertrifft. Jedoch konnte in der Studie kein signifikanter Unterschied der mittleren und maximalen Dosis zwischen den Patienten mit einer Fraktur und dem restlichen Kollektiv nachgewiesen werden. Anzumerken bleibt, dass die Diagnosekriterien für eine Insuffizienzfraktur nach aktuellem Wissensstand [42], sowohl in der MRT Diagnostik als auch in der Szintigraphie nicht spezifisch genug sind. Die festgelegten Kriterien deuten lediglich auf ein Ödem im betroffenen Knochenareal hin. Ohne Darstellung einer Frakturlinie in den MRT-Aufnahmen ist die Diagnosestellung einer Insuffizienzfraktur nicht zulässig [42]. Auch der Nachweis eines gesteigerten Stoffwechsels in der Szintigraphie ist nicht beweisend für eine stattgehabte Fraktur. Differentialdiagnostisch wären auch entzündliche Prozesse oder ähnliches möglich. In einer weiteren Studie [84] von 45.662 untersuchten Männern, die im Zeitraum von 1992 bis 2004 wegen eines Prostatakarzinoms chirurgisch, strahlentherapeutisch oder endokrinologisch therapiert wurden, zeigte sich eine 76% erhöhte Inzidenz für eine Frakturen des Hüftgelenkes. Die Daten und Diagnosen wurden der US-amerikanischen Tumordatenbank entnommen. Jedoch bleiben in der Studie die Diagnosekriterien für eine Insuffizienzfraktur offen, noch finden dosimetrische Untersuchungen Eingang in die Auswertung. Kwon et al. [10] untersuchten in einer Studie mit 510 Patienten, die wegen eines Cervixkarzinoms in der Beckenregion bestrahlt wurden, retrospektiv die Häufigkeit von Insuffizienzfrakturen in der Beckenregion in MR-Aufnahmen. Es zeigten sich bei 100 Patienten (19,61%) eine Insuffizienzfraktur in der Beckenregion ohne genaue Angabe der Lokalisation. Diagnosekriterium waren linienförmige Signalhypointensitäten in der T2-Wichtung und umgebender Signalhypointensitäten in der T1-Wichtung und Signalhyperintensität in der T2-Wichtung. Jedoch sind dosivolumetrische Auswertungen nicht Teil der Studie. In einer weiteren Studie [11] zeigt sich eine Häufigkeit von 9,7% (29 Patienten) an Beckenfrakturen, die anhand von CT- und MRT-

Aufnahmen festgestellt wurden. Untersucht wurden 300 Patientinnen, die wegen eines Cervixkarzinoms strahlentherapeutisch behandelt wurden. Jedoch wird in der Publikation nicht weiter erörtert welche Diagnosekriterien bei der Auswertung der MRT- und CT-Bilder galten. Daten zur Dosisbelastung der betroffenen Strukturen wurden nicht erhoben. Nach Auswertung von Daten aus dem US-amerikanischen Karzinomregister [13] zeigt sich eine Häufigkeit an Beckenfrakturen nach Bestrahlung der Beckenregion von 8,6% (554 Patienten), wovon bei 499 Patienten diese im Hüftgelenk lokalisiert war. In die Studie wurden Daten von 2855 Patientinnen eingeschlossen, die wegen einer malignen Neoplasie in der Beckenregion bestrahlt wurden und von 3578 Patientinnen die eine andere Therapie, exklusive Strahlentherapie erhalten hatten. Nach statistischer Auswertung zeigte sich, dass die Strahlentherapie ein statistisch signifikanter Risikofaktor für die Ausbildung einer Fraktur in der Beckenregion ist. Da es sich um eine Registerstudie handelt fehlen jedoch Angaben, welche radiologischen Verfahren zur Diagnosefindung angewandt wurden. Auch sind dosivolumetrische Daten nicht Teil der Auswertung. In der oben bereits erwähnten Studie von Mahmood et al. [14] wurden Insuffizienzfrakturen bei 33 Patienten (11,57%) festgestellt. Diagnosekriterien für eine Insuffizienzfraktur werden in der Publikation nicht erwähnt. Auch finden dosimetrische Daten keinen Eingang in die Auswertung. In der ebenfalls bereits oben aufgeführten Studie von Ugurluer et al. [15] wurden Insuffizienzfrakturen bei 17 Patienten (13,9%) festgestellt. Diagnostisches Kriterium für eine Insuffizienzfraktur war eine Signalhyperintensität in der T2-Wichtung und eine sichtbare Frakturlinie als Signahypointensität in der T1-Wichtung. Ein Einfluss der Dosis wurde nicht untersucht. Wie lässt sich also die Diskrepanz der Studiendaten im Vergleich zu der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit an Insuffizienzfrakturen erklären? Es bleibt festzuhalten, dass eine computertomographische Untersuchung nicht Teil des Untersuchungsalgorithmus der vorliegenden Studie war. Bei vielen der oben genannten Studien [11, 12, 14] war die CT-Diagnostik Teil des Untersuchungsprotokolls. Es ist daher möglich, dass die Daten zu Insuffizienzfrakturen in dieser Studie als falsch zu niedrig ausfallen. Darüber hinaus sind in der vorliegenden Studie 2 Patienten mit einer einliegenden Hüft-TEP eingeschlossen. Hier könnte in der Vergangenheit eine Insuffizienzfraktur vorgelegen haben, die zu der operativen Versorgung geführt hatte. Jedoch konnte durch interne Recherche die OP-Indikation nicht aufgeklärt werden. Auf der anderen Seite werden in einigen oben erwähnten Studien die Diagnosekriterien für eine Insuffizienzfraktur nicht genannt oder sind nach aktuellem Wissensstands nicht spezifisch genug. Es könnte somit in der aktuellen Literatur eine falsch zu hohe Häufigkeit an Frakturen in der Beckenregion nach Bestrahlung vorherrschen. Auch scheinen Patientenkollektive mit einer gynäkologischen malignen Neoplasie in der Beckenregion viel anfälliger für die Ausbildung einer Insuffizienzfraktur des Femurs zu sein, wie die oben zitierten Quellen [10, 11, 13, 14] schließen lassen, obwohl das Femur typischerweise bei den meisten gynäkologischen Tumoren keiner hohen Bestrahlungsdosis ausgesetzt ist. Das Vorliegen von möglichen osteoporotischen Frakturen werden in den oben genannten Studien nicht in Betracht gezogen.

Arthrose im Hüftgelenk konnte bei 47 Patienten (61,84%) des Kollektivs festgestellt werden. Die meisten Patienten (n=40) erhielten gemäß der Klassifikation nach Tönnis [65] den Grad 1, gefolgt von Grad 2 (n=6) und Grad 3 (n=1). Nach statistischer Auswertung ergibt sich kein signifikanter Einfluss der Maximal- oder Mediandosis in den Risikostrukturen auf die Ausbildung einer Arthrose. Dagegen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der Arthrose nach Tönnis und der Häufigkeit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf ($p=0,008$), sowie Acetabulum ($p=0,014$), aber auch der bestätigten Osteonekrosen im Hüftkopf ($p=0,000$). Dies lässt aber keine Aussage über die Kausalität zwischen den beiden Befunden zu. Man kann also nicht sagen, ob ein höherer Arthrose-Grad die Bildung einer Spezifischen Signalalteration oder ON begünstigt, oder ob Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration oder ON zu einem höheren Grad der Arthrose neigen. Auch Marion et al. [85] stellten fest, dass Patienten mit einer vorbestehenden degenerativen Veränderungen des Hüftgelenkes eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit haben durch die Strahlentherapie in der Folge eine Hüft-TEP zu erhalten. Dazu wurden 1684 Patienten untersucht, die im Zeitraum von 1988 bis 2001 wegen eines lokalen, nicht metastasierten Prostatakarzinom eine 6-Felder 3D konformale Strahlentherapie (n=912) oder eine IMRT (n=772) erhalten hatten. Die mediane Dosis der Kohorte mit einer 3D konformalen Strahlentherapie betrug 75,6 Gy und die der IMRT Kohorte 81,0 Gy. In der Bestrahlungsplanung wurde festgelegt, dass die Dosis im Hüftkopf den Wert von 68 Gy nicht überschreiten darf. Alle Patienten erhielten vor Therapie eine Knochenszintigraphie, um degenerative Veränderungen vor Therapiebeginn zu beurteilen. Als degenerative Veränderungen wurde ein gesteigerter Knochenstoffwechsel in den Szintigrammen gewertet. Endpunkt der Studie war die Häufigkeit eines Hüftgelenkersatz als Zeichen eines Spätschadens nach Radiotherapie. Alleine das auffällige Szintigramm zeigte sich in der Studie als signifikanten Risikofaktor für die Notwendigkeit eines Hüftgelenkersatzes. Ein signifikanter Einfluss der Bestrahlungsdosis konnte nicht nachgewiesen werden. So zeigt die Studie letztendlich nur, dass Patienten mit einer vorbestehenden Arthrose unabhängig der Bestrahlungsdosis häufiger eine Hüftgelenksprothese erhalten. Auch wurde diese Studie niemals voll publiziert. Ob dosivolumetrische Daten Eingang in die statistische Auswertung gefunden haben wird aus dem publizierten Abstract nicht deutlich. Auch ist die Wahl des Hüftgelenkersatzes als Endpunkt der Studie ungünstig. Dieser ist sehr unempfindlich und wenig spezifisch.

Als Zeichen einer chronischen Hüftgelenksreizung wurden ein Gelenkerguss und, als Folge des Ergusses, eine Kapseldistension in MRT und Sonografie gewertet. Dies traf auf 7 Patienten (9,21%) zu. Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Einfluss der medianen Dosis in der Risikostruktur „Proximaler Femur“ ($p=0,029$) auf die Ausbildung einer chronischen Hüftgelenksreizung. Der Zusammenhang ist reziprok, d.h. mit steigender Mediandosis im proximalen Femur treten seltener Gelenkergüsse auf ($p=0,029$) auf. In einer experimentellen Untersuchung [86] an Chondrozyten mit Dosen von 2 oder 10 Gy führte eine Bestrahlung mit 10 Gy zu einer verstärkten Degeneration des Gelenkknorpels, Synthese von Proteoglykanen und einer

Störung des Signalweges von IGF-1. Übertragen auf die vorliegende Studie würde dies bedeuten, dass mit steigender Mediandosis die Synoviabildung gehemmt wird und daher weder Gelenkerguss noch Kapseldistension auftreten. Auch für die Maximaldosis im Hüftkopf ($p=0,067$) und proximalem Femur ($p=0,057$) ergibt sich tendenziell ein ähnlicher Einfluss.

In der vorliegenden Arbeit wird erstmals ein direkter Einfluss der Bestrahlungsdosis im Hüftkopf auf die Ausbildung von radiologisch sichtbaren Veränderungen im Hüftgelenk nachgewiesen. Sowohl Maximal- als auch Mediandosis im Hüftkopf (+/- Proximaler Femur) hatten signifikanten Einfluss auf die Ausbildung von Spezifischen Signalalterationen oder Zeichen einer chronischen Hüftgelenksreizung. Bemerkenswert ist, dass die Strahlenexposition mindestens 5 Jahre zurücklag (im Mittel 6,46 Jahre (SD 0,94 Jahre)), es sich also um chronische Spätkomplikationen handelt. Die umfangreiche Datenakquisition der Studienassistenten Anna Chang und Robert Reif zeichnet sich vor allem durch die detaillierte Protokollierung von in der Literatur genannten Einflussfaktoren (Medikamente, Life-Style, Vorerkrankungen) aus. Dem schließen sich eine ausführliche klinische Untersuchung und radiologische Diagnostik an, inklusive Erhebung von etablierten Scores, wie dem HHS und dem SF36-Score.

Es bleibt aber anzumerken, dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine Querschnittstudie handelt. Sie bildet also nur eine Momentaufnahme der Prävalenzen ab. Es lagen keine Vorbefunde zum Vergleich vor. Des Weiteren lag nicht für alle Studienteilnehmer ein vollständiger Datensatz vor ($n=22$, 28,9%). Einige Untersuchungen (z.B. Sonographie des Hüftgelenks) konnten bei bestimmten Patienten nicht durchgeführt werden, zum Beispiel aufgrund von Adipositas. Außerdem lagen nicht alle Dosispläne vollständig digitalisiert vor und mussten somit aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Auch zeigte sich die Durchführung der weiterführenden Diagnostik, mittels Szintigramm und KM-MRT, durch die Hausärzte als schwierig, da hier ein großer Teil der Patienten ($n=5$) an dieser nicht teilnahmen. Auch stellt die Größe des Kollektivs an sich mit lediglich 76 eingeschlossenen Patienten eine Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse dar. Für folgenden Studien sollte ein größeres Patientenkollektiv gewählt werden. Unterstützend dazu sollte eine Power-Analyse durchgeführt werden, die einen Eindruck von der zu wählenden Größen geben kann. Die Daten dieser Studie können dabei als Grundlage dienen eine geeignete Kollektivgröße zu wählen. Darüber hinaus wurden die erhobenen Ergebnisse mit keinem Vergleichskollektiv verglichen. Da in der aktuellen Literatur keine publizierten Normalwerte für die Dosisbelastung in den Risikostrukturen der Beckenregion zu finden sind, gestaltet sich eine Einordnung der Ergebnisse ebenfalls schwierig. Auch wurden in der vorliegenden Studie Bestrahlungstechniken untersucht, die zum aktuellen Zeitpunkt nur noch wenig praktische Anwendung finden. Der Stand der Technik hat sich von der hier untersuchten konformalen Bestrahlungstechnik aus 4, 5 oder 6 Bestrahlungsrichtungen hin zur inversen intensitätsmodulierten Bestrahlungstechnik entwickelt. Jedoch sind im Zuge der Dosisescalation bei der Therapie des Prostatakarzinoms in Zukunft möglicherweise noch weitere Dosissteigerungen zu erwarten. Die Zieldosis wird vor allem durch die

Toleranzwerte der umgebenden Risikostrukturen beschränkt. Detaillierte Grenzwerte für die Dosisbelastung der Risikostrukturen könnten in Zukunft helfen, Langzeitschäden an den Hüftgelenken zu verhindern. Die vorliegende Studie gibt wichtige Impulse den quantitativen Einfluss der Bestrahlungsdosis im Becken auf umliegende Gewebe weiter zu erforschen.

5 Literaturverzeichnis

1. Bentzen, S.M., et al., *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3 Suppl): p. S3-9.
2. Budaus, L., et al., *Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature*. Eur Urol, 2012. **61**(1): p. 112-27.
3. Fiorino, C., et al., *Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis*. Radiotherapy and Oncology, 2009. **93**(2): p. 153-167.
4. Emami, B., et al., *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991. **21**(1): p. 109-22.
5. Shimanovskaya, K. and A.D. Shiman, *Radiation injury of bone*. 1983.
6. Kuban, D.A., et al., *Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(1): p. 67-74.
7. Peeters, S.T., et al., *Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy*. J Clin Oncol, 2006. **24**(13): p. 1990-6.
8. Zietman, A.L., et al., *Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09*. J Clin Oncol, 2010. **28**(7): p. 1106-11.
9. DeVita, V.T., DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology. 9. ed., internat. ed. ed. V.T. DeVita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg. 2011: Philadelphia [u.a.] : Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins.
10. Kwon, J.W., et al., *Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical cancer: evaluation with MRI*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(4): p. 987-94.
11. Schmeler, K.M., et al., *Pelvic fractures after radiotherapy for cervical cancer: implications for survivors*. Cancer, 2010. **116**(3): p. 625-30.
12. Igdem, S., et al., *Insufficiency fractures after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **77**(3): p. 818-23.
13. Baxter, N.N., et al., *Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation*. Jama, 2005. **294**(20): p. 2587-93.
14. Mehmood, Q., et al., *Insufficiency fractures in patients treated with pelvic radiotherapy and chemotherapy for uterine and cervical cancer*. Eur J Cancer Care (Engl), 2014. **23**(1): p. 43-50.
15. Ugurluer, G., et al., *Bone complications after pelvic radiation therapy: evaluation with MRI*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2014. **58**(3): p. 334-40.
16. Dzik-Jurasz, A.S., et al., *What is the prevalence of symptomatic or asymptomatic femoral head osteonecrosis in patients previously treated with chemoradiation? A magnetic resonance study of anal cancer patients*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2001. **13**(2): p. 130-4.
17. Feltl, D., et al., *Symptomatic osteoradionecrosis of pelvic bones in patients with gynecological malignancies-result of a long-term follow-up*. Int J Gynecol Cancer, 2006. **16**(2): p. 478-83.
18. Mankin, H.J., *Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis)*. N Engl J Med, 1992. **326**(22): p. 1473-9.

19. Saini, A. and A. Saifuddin, *MRI of osteonecrosis*. Clin Radiol, 2004. **59**(12): p. 1079-93.
20. Rao, V.M., et al., *Marrow infarction in sickle cell anemia: correlation with marrow type and distribution by MRI*. Magn Reson Imaging, 1989. **7**(1): p. 39-44.
21. Mankin, H.J. *Pathophysiology of osteonecrosis*. in *Seminars in arthroplasty*. 2007. Elsevier.
22. Krieger, H., *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes [Elektronische Ressource]*. 4. Aufl. 2012. überarb. u. erw ed, ed. H. Krieger. 2012, Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag.
23. Wannenmacher, M., *Strahlentherapie : mit 298 Tabellen*. 2., überarb. Aufl. ed, ed. M. Wannenmacher. 2013, Berlin u.a.: Springer.
24. Mont, M.A., et al., *Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head: Where Do We Stand Today? A Ten-Year Update*. J Bone Joint Surg Am, 2015. **97**(19): p. 1604-27.
25. Assouline-Dayana, Y., et al., *Pathogenesis and natural history of osteonecrosis*. Semin Arthritis Rheum, 2002. **32**(2): p. 94-124.
26. Mont, M.A., et al., *High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review*. J Arthroplasty, 2015.
27. Jenkins, P.J., D.J. Montefiore, and S.J. Arnott, *Hip complications following chemoradiotherapy*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1995. **7**(2): p. 123-6.
28. Macdonald, A.G. and J.D. Bissett, *Avascular necrosis of the femoral head in patients with prostate cancer treated with cyproterone acetate and radiotherapy*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2001. **13**(2): p. 135-7.
29. Israeli, R.S., C.W. Ryan, and L.L. Jung, *Managing bone loss in men with locally advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy*. J Urol, 2008. **179**(2): p. 414-23.
30. Rimondi, M.R., et al., *[Aseptic bone necrosis associated with amyloidosis of the femur head after renal transplantation. Description of 2 cases]*. Radiol Med, 1993. **85**(3): p. 275-7.
31. Reinhardt, K., *[Necrosis of the head of the femur in hyperuricaemia (author's transl)]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1980. **118**(5): p. 713-20.
32. Shin, J.J., J.P. Lee, and J.H. Rah, *Fracture in a Young Male Patient Leading to the Diagnosis of Wilson's Disease: A Case Report*. J Bone Metab, 2015. **22**(1): p. 33-7.
33. Hegedus, D., et al., *Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and beta-cross-laps in Wilson disease*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(11): p. 1961-7.
34. Rollet, F., et al., *Hemochromatosis and femoral head aseptic osteonecrosis: a nonfortuitous association?* J Rheumatol, 2005. **32**(2): p. 376-8.
35. Axford, J.S., et al., *Hip arthropathy in genetic hemochromatosis. Radiographic and histologic features*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(3): p. 357-61.
36. Mikosch, P. and D. Hughes, *An overview on bone manifestations in Gaucher disease*. Wien Med Wochenschr, 2010. **160**(23-24): p. 609-24.
37. Glueck, C.J., et al., *Thrombotic events after starting exogenous testosterone in men with previously undiagnosed familial thrombophilia*. Transl Res, 2011. **158**(4): p. 225-34.
38. Glueck, C.J., et al., *Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis*. Clin Orthop Relat Res, 1997(334): p. 43-56.
39. Jager, M., et al., *[Osteonecrosis of Behcet's disease: diagnosis, therapy, and course]*. Z Rheumatol, 2003. **62**(4): p. 390-4.
40. Lee, M.S., et al., *Conditions before collapse of the contralateral hip in osteonecrosis of the femoral head*. Chang Gung Med J, 2002. **25**(4): p. 228-37.

41. Mont, M.A. and D.S. Hungerford, *Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head*. J Bone Joint Surg Am, 1995. **77**(3): p. 459-74.
42. Bohndorf, K., J. Beckmann, and M. Jäger, *S3-Leitlinie. Teil 1: Atraumatische Femurkopfn nekrose des Erwachsenen: Diagnose und Differentialdiagnose*. Z Orthop Unfallchir, 2015. **153**: p. 375-386.
43. Maus, U., A. Roth, and M. Tingart, *S3-Leitlinie. Teil 3: Atraumatische Femurkopfn nekrose des Erwachsenen – Operative Therapie der atraumatischen Femurkopfn nekrose des Erwachsenen*. Z Orthop Unfallchir, 2015. **153**: p. 375-386.
44. Roth, A., J. Beckmann, and U. Smolenski, *S3-Leitlinie. Teil 2: Atraumatische Femurkopfn nekrose des Erwachsenen – unbehandelter Verlauf und konservative Behandlung*. Z Orthop Unfallchir, 2015. **5**: p. 488-497.
45. Reppenhagen, S., et al., *Diagnostik der atraumatischen Femurkopfn nekrose des Erwachsenen*. Osteologie, 2010. **19**(1): p. 10-17.
46. Fujioka, M., et al., *Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: bone marrow edema was not found before the appearance of band patterns*. Magnetic resonance imaging, 2001. **19**(7): p. 985-991.
47. Silverberg, E., C.C. Boring, and T.S. Squires, *Cancer statistics, 1990*. Ca : a Cancer Journal for Clinicians, 1990. **40**(1): p. 9-26.
48. Siegel, R., K. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. Ca : a Cancer Journal for Clinicians, 2016. **66**(1): p. 7-30.
49. Glueck, C.J., et al., *Anticoagulant therapy for osteonecrosis associated with heritable hypofibrinolysis and thrombophilia*. Expert Opin Investig Drugs, 2001. **10**(7): p. 1309-16.
50. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
51. Ware, J.E., Jr. and B. Gandek, *Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project*. J Clin Epidemiol, 1998. **51**(11): p. 903-12.
52. McHorney, C.A., J.E. Ware, Jr., and A.E. Raczek, *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care, 1993. **31**(3): p. 247-63.
53. Ware, J.E., Jr., *SF-36 health survey update*. Spine (Phila Pa 1976), 2000. **25**(24): p. 3130-9.
54. Kim, K.I., et al., *Uncemented total hip arthroplasty in patients with a history of pelvic irradiation for prostate cancer*. J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(4): p. 798-805.
55. Ellert, U. and B.-M. Kurth, *Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2004. **47**(11): p. 1027-1032.
56. Kochs, E. and H.A. Adams, *Anästhesiologie*. 2009.
57. Koppenberg, J., *Pschyrembel Anästhesiologie : AINS: Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*. 2014.
58. Debrunner, A. and A. Debrunner, *Orthopädie, orthopädische Chirurgie : patientenorientierte Diagnostik und Therapie des Bewegungsapparates*. 2002.
59. Witt, A.N. and A. Witt, *Orthopädie in Praxis und Klinik : in 7 Bd.. Bd. 7. Spezielle Orthopädie - Hüftgelenk und untere Extremität : Teil 1. Hüftgelenk, Oberschenkel, Knie, Unterschenkel und spezielle Probleme*. 1987.

60. Imhoff, A.B. and R.D. Linke, *Checkliste Orthopädie*. 2011.
61. Harris, W.H., *Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation*. J Bone Joint Surg Am, 1969. **51**(4): p. 737-55.
62. Kölbl, O., et al., *Prävention von heterotopen Ossifikationen nach Totalendoprothese des Hüftgelenks*. Deutsches Ärzteblatt, 2003. **100**(45): p. A 2944-A 2954.
63. Bontrager, K., *Handbuch Röntgentechnik : Einstellungs- und Aufnahmetechniken in der Röntgendiagnostik. Bontrager's handbook of radiographic positionierung and techniques <dt.>*. 2015.
64. Grifka, J., J. Grifka, and M. Kuster, *Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2011.
65. Tönnis, D. and D. Tönnis, *Die angeborene Hüft dysplasie und Hüftluxation im Kindes- und Erwachsenenalter : Grundlagen, Diagnostik, konservative und operative Behandlung ; mit 49 Tabellen*. 1984.
66. Ezoe, M., M. Naito, and T. Inoue, *The prevalence of acetabular retroversion among various disorders of the hip*. J Bone Joint Surg Am, 2006. **88**(2): p. 372-9.
67. Köhler, A., J. Brossmann, and J. Freyschmidt, *Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen in der Radiologie des kindlichen und erwachsenen Skeletts*. 2001.
68. Martinoli, C., et al., *Hip ultrasound*. Eur J Radiol, 2012. **81**(12): p. 3824-31.
69. Adamietz, B., et al., *Calcifying tendonitis of the shoulder joint : predictive value of pretreatment sonography for the response to low-dose radiotherapy*. Strahlenther Onkol, 2010. **186**(1): p. 18-23.
70. Schueller, G. and C. Schueller-Weidekamm, *[Coxarthrosis - a radiological approach and guidelines]*. Radiologe, 2012. **52**(2): p. 156-62.
71. Dietrich, C.F. and C. Dietrich, *Ultraschall-Kurs : organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs*. 2012.
72. Baker, C.L., Jr., et al., *Arthroscopic bursectomy for recalcitrant trochanteric bursitis*. Arthroscopy, 2007. **23**(8): p. 827-32.
73. Cassar-Pullicino, V.N., et al., *Sonographic diagnosis of heterotopic bone formation in spinal injury patients*. Paraplegia, 1993. **31**(1): p. 40-50.
74. Herold, G., *Innere Medizin-Ausgabe 2014*. 2015.
75. Beyer, H.-K., *MRT der Gelenke und der Wirbelsäule : radiologisch-orthopädische Diagnostik ; mit 25 Tabellen*. 2003.
76. Gardeniers, J., *Report of the Committee of Staging and Nomenclature*. ARCO News Letter, 1993. **5**(2): p. 79-82.
77. Bolla, M., et al., *Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991*. J Clin Oncol, 2016. **34**(15): p. 1748-56.
78. Levitt, S.H., et al., *Technical basis of radiation therapy*. 2012: Springer.
79. Labayen Azparren, I., *Radiation osteitis: MR imaging after irradiation of soft tissue sarcomas*, ed. B. Canteli Padilla, A. Urresola Olabarrieta, and G. Iglesias. 2011, Germany, Europe: European Congress of Radiology.
80. Zelefsky, M.J., et al., *Hip-related toxicity after prostate radiotherapy: Treatment related or coincidental?* Radiotherapy and Oncology, 2016. **121**(1): p. 109-112.
81. Dickie, C.I., et al., *Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(4): p. 1119-24.

82. Pak, D., et al., *Dose--effect relationships for femoral fractures after multimodality limb-sparing therapy of soft-tissue sarcomas of the proximal lower extremity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(4): p. 1257-63.
83. Grigsby, P.W., H.L. Roberts, and C.A. Perez, *Femoral neck fracture following groin irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **32**(1): p. 63-7.
84. Elliott, S.P., et al., *Three-dimensional external beam radiotherapy for prostate cancer increases the risk of hip fracture*. Cancer, 2011. **117**(19): p. 4557-65.
85. Marion, C., et al., *Predictors of late femoral head toxicity after high-dose 3D-conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2002. **54**(2): p. 111.
86. Willey, J.S., et al., *Ionizing radiation causes active degradation and reduces matrix synthesis in articular cartilage*. Int J Radiat Biol, 2013. **89**(4): p. 268-77.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Untersuchungsalgorithmus der ON im Hüftkopf (modifiziert nach Reppenhagen et al.[45])	5
Abb. 2	Transformationsformel des SF-36	9
Abb. 3	Risikoorgane „Hüftkopf“ (links) und „Proximaler Femur“ (rechts) am Helax-TMS Planungssystem	15
Abb. 4	Schematische Darstellung der untersuchten Bestrahlungstechniken.....	16
Abb. 5	Beispiel DVH eines Patienten des Kollektivs.....	16
Abb. 6	Vorerkrankungen des Patientenkollektivs in absoluten Zahlen (n=75).....	21
Abb. 7	Mittelwerte und SD der einzelnen Skalen des SF36 (n= 75 Patienten).....	22
Abb. 8	Vergleich der mittleren Punktzahlen der Summenskalen des SF36 zwischen Patientenkollektivs und der Normwerte	24
Abb. 9	Auswertung der Hüftgelenksbeweglichkeit qualitativ (n=76).....	25
Abb. 10	Auswertung der pathologischen Hüftgelenksbeweglichkeit in absoluten Zahlen (n=76) 26	
Abb. 11	Einteilung der Ergebnisse des Harris Hip Score in qualitative Gruppen.....	27
Abb. 12	Einteilung der Arthrose nach Tönnis in Grad 0 bis 3 (n=76)	27
Abb. 13	Einteilung der CE Winkel des Hüftgelenks nach Tönnis im Seitenvergleich (n=76 [links] und 75 [rechts])	28
Abb. 14	Einteilung der CCD-Winkel des Hüftgelenks in Coxa valga und vara (n=76 [links] und 75 [rechts]).....	29
Abb. 15	ARCO-Stadien des Patientenkollektivs im Seitenvergleich	32
Abb. 16	Schematische Darstellung der weiterführenden Diagnostik	35
Abb. 17	Weiterführende Diagnostik bei Patienten mit Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf (n=4) 36	
Abb. 18	Osteonekrose im rechten Hüftkopf mit charakteristischem „Doppellinien-Zeichen“ in der T2-Sequenz (Bild unten)	36
Abb. 19	Weiterführende Diagnostik bei Patienten mit Spezifischer Signalalteration im Acetabulum (n=7).....	37
Abb. 20	Signalveränderungen im MRT und Dosisbelastung im Hüftkopf	40
Abb. 21	Signalveränderungen im MRT und Dosisbelastung im Proximalen Femur	41
Abb. 22	ON im MRT und Dosisbelastung im Hüftkopf	42
Abb. 23	ON im MRT und Dosisbelastung im Proximalen Femur	43

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Risikofaktoren der ON (modifiziert nach Assouline-Dayan et al. [25])	4
Tabelle 2	Röntgenologische Arthrosegrade nach Tönnis [65]	11
Tabelle 3	CE-Winkel Klassifikation nach Tönnis [65]	12
Tabelle 4	Stadieneinteilung der Hüftkopfnekrose der ARCO nach Gardeniers[76]	14
Tabelle 5	Bildung und Verteilung des Patientenkollektives	19
Tabelle 6	Baseline-Charakteristika des Kollektives (n=76)	19
Tabelle 7	Zusammenfassung der erhobenen Risikofaktoren des Patientenkollektives	20
Tabelle 8	Auswertung des SF-36 (n=75 Patienten)	22
Tabelle 9	Item-Skala-Statistik des SF-36 (n=75 Patienten)	23
Tabelle 10	Ergebnisse der körperlichen Untersuchung (n=76)	25
Tabelle 11	Mittlere Hüftgelenksbeweglichkeit je Bewegungsrichtung und im Seitenvergleich ..	26
Tabelle 12	Arthrose Zeichen im Patientenkollektiv im Seitenvergleich	28
Tabelle 13	Zusammenfassung der Diagnosen der Röntgen Untersuchung	30
Tabelle 14	Ergebnisse der Sonographie	30
Tabelle 15	Ergebnisse der MRT-Untersuchung in STIR und T1 Wichtung	31
Tabelle 16	Diagnosen der MRT Untersuchung in STIR und T1 Wichtung	32
Tabelle 17	Mittleres Volumen der untersuchten Risikostrukturen in cm ³	33
Tabelle 18	Verwendete Bestrahlungstechniken am Patientenkollektiv (n=71)	33
Tabelle 19	Mittlere Median- und Maximaldosis der Risikostrukturen um Seitenvergleich	34
Tabelle 20	Risikofaktoren einer ON bei Patienten mit Spez. Signalalteration im Hüftkopf (n=75) 38	
Tabelle 21	Risikofaktoren einer ON bei Patienten mit Spez. Signalalteration im Acetabulum (n=75) 38	
Tabelle 22	Vergleich Dosisbelastung in den Risikostrukturen bei Patienten mit und ohne Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf	39
Tabelle 23	Vergleich Dosisbelastung in den Risikostrukturen bei Patienten mit und ohne Spezifischer Signalalteration im Acetabulum	39
Tabelle 24	Vergleich Dosisbelastung in den Risikostrukturen bei Patienten mit einer ON im Hüftkopf im Vergleich zum restlichen Kollektiv	39
Tabelle 25	Regressionsanalyse Spezifische Signalalteration Hüftkopf in Abhängigkeit der maximalen und medianen Dosis im Hüftkopf und proximalen Femur	44
Tabelle 26	Regressionsanalyse Spezifische Signalalteration Hüftkopf in Abhängigkeit der maximalen Dosis im Hüftkopf und „Trauma in der Anamnese“	45
Tabelle 27	Regressionsanalyse Spezifischen Signalalteration Hüftkopf in Abhängigkeit der maximalen Dosis im proximalen Femur und „Trauma in der Anamnese“	45

Tabelle 28	Verteilung der pathologischen Innenrotation und Abduktion bei Patienten mit und ohne Spezifischer Signalalteration im Hüftkopf ($p=0,398$).....	46
Tabelle 29	Verteilung der pathologischen Innenrotation und Abduktion bei Patienten mit und ohne bestätigter ON im Hüftkopf ($p=0,555$)	46
Tabelle 30	Verteilung der Ergebnisse des HHS in Abhängigkeit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf ($p=0,386$)	47
Tabelle 31	Verteilung der Ergebnisse des HHS in Abhängigkeit einer Spezifischen Signalalteration im Acetabulum ($p=0,677$)	47
Tabelle 32	Verteilung der Ergebnisse des HHS in Abhängigkeit der bestätigten ON Hüftkopf ($p=0,292$)	47
Tabelle 33	Verteilung des Grades der Arthrose bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Hüftkopf ($p= 0,008$)	48
Tabelle 34	Verteilung des Grades der Arthrose bei Patienten mit einer Spezifischen Signalalteration im Acetabulum ($p=0,014$)	48
Tabelle 35	Verteilung des Grades der Arthrose bei Patienten mit einer bestätigten ON im Hüftkopf ($p=0,000$).....	49
Tabelle 36	Regressionsanalyse Arthritis in Abhängigkeit der Dosis in den Risikoorganen.....	49

8 Anhang

id	Patient															Patientenkollektiv																				
	Alter bei Planung	Alter bei Untersuchung	follow-up	Hormontherapie	Kontinenztherapie	Therapieintention			Anamnese							Medikamente					Vorerkrankungen															
						Primär	Adjuvant	Rezidiv	Hift-Tep?	Trauma?	Tauchen? (Caisson)	PSA (ng/ml) bei Untersuchung	Alkohol	Nikotin	Body Mass Index	Antithrombozytäre Therapie	Therapie für kardiovaskuläre	Antihypertensive Therapie	Diabetes mellitus	Hyperurikämie	Amyloidose	Hypercholesterinämie	Hyperlipidämie	Morbus Wilson	Hämatochromatose	Morbus Gaucher	Koagulopathien	Stichelzell-/Thalassämie	Thrombophilie	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Pankreatitis	Morbus Behcet			
14	70	77,57	7,72	0	0	1			0	NV	NV	0,3	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	
7	53	61,66	8,82	0	0		1		0	1	0	0,6	1	1	23	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13	71	79,09	8,21	0	0	1			0	0	0	6,2	1	0	24	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
395	67	74,31	7,71	0	0	1			0	0	0	0,3	1	0	27	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	64	72,68	8,47	0	0		1		0	0	0	0	0	1	34	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
39	67	74,46	7,24	0	0	1			0	0	0	0,9	1	0	27	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
49	73	79,53	7,00	0	0	1			0	0	0	1	0	0	27	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
392	72	78,91	7,21	0	0		1		0	0	0	0	0	1	0	26	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
390	66	72,77	7,24	1	0		1		0	0	0	0,2	1	1	31	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
54	67	73,70	6,86	0	0		1		0	0	0	0	0	1	1	27	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
53	71	78,14	6,90	0	0	1			0	0	0	2,4	0	1	31	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16	55	63,59	8,10	0	0	1			0	1	0	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
19	62	70,23	7,89	0	0		1		0	0	0	0,1	0	0	24	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
34	72	79,56	7,37	0	0		1		0	0	0	0	1	1	23	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
27	61	68,86	7,61	0	0		1		0	0	0	0	0	0	26	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
32	56	63,34	7,42	0	0		1		0	0	0	0	0	1	1	26	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
41	51	58,76	7,32	0	0		1		0	0	0	0	0	1	1	24	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
52	64	71,32	7,02	1	0	1			0	1	0	0	1	1	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
46	58	65,26	7,24	0	0		1		1	0	1	0	1	1	29	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
67	73	79,64	6,54	0	0	1			0	0	0	1	1	1	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
59	66	73,22	6,94	0	0		1		0	0	0	0,1	1	1	31	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
72	68	74,10	6,45	1	0	1			0	0	0	0,6	1	1	28	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
69	68	74,77	6,46	0	0	1			0	0	0	0,6	0	0	32	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
65	60	66,48	6,59	1	0		1		0	0	0	9,1	1	0	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
45	52	59,32	7,37	0	0	1			0	0	0	0	0	0	30	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
76	66	72,86	6,41	0	0	1			0	0	0	2,5	1	0	42	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
95	70	76,38	6,17	0	0		1		0	0	0	0,7	1	1	27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
68	70	76,00	6,65	0	0	1			0	0	0	0	1	1	23	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
96	73	79,04	6,22	0	0		1		0	0	0	0,1	1	0	24	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
94	71	77,40	6,27	1	0		1		1	0	0	0	2	1	1	27	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
93	66	71,00	6,28	1	0	1			0	0	0	0,4	1	1	27	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
82	60	65,00	6,46	1	0	1			0	0	0	0,2	1	1	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
388	64	70,34	6,40	0	0		1		0	0	0	0	0	0	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	58	67,30	9,23	1	0	1			0	1	0	0,4	1	1	32	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
111	76	81,90	6,01	0	0		1		1	0	0	0	1,4	1	1	25	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
107	63	69,10	6,19	0	0	1			0	0	0	0,8	1	0	29	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
83	70	76,61	6,66	0	0		1		1	0	0	6,1	1	1	27	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
105	71	76,84	6,34	1	0	1			0	0	0	0,3	1	1	22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
124	67	72,57	5,94	0	0	1			0	0	0	0,1	1	1	28	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
133	62	68,05	5,83	0	0		1		0	0	0	0	1	0	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
134	68	74,10	5,83	0	0		1		0	0	0	0	0	1	1	36	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
140	70	75,84	5,78	0	0	1			0	0	0	7,3	0	1	27	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
132	70	75,52	5,98	0	0	1			0	0	0	1,3	0	0	30	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
123	57	63,08	6,04	0	0	1			1	1	0	0	1	0	29	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
143	71	76,76	5,71	1	0	1			0	0	0	0	0	1	30	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
130	65	70,83	6,06	1	0	1			0	0	0	0	0	0	24	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
148	76	81,00	5,67	0	0	1			0	0	0	1	0	1	27	0	0	0																		

Id	Körperliche Untersuchung																																
	Links												Rechts																				
	Flexion	Extension	Außenrotation	Innenrotation	Abduktion	Adduktion	Impingement	Kopf/Stauchungsschmerz	Schmerz (NKS)	TEP	Flexion	Extension	Außenrotation	Innenrotation	Abduktion	Adduktion	Impingement	Kopf/Stauchungsschmerz	Schmerz (NKS)	TEP	Flexion	Extension	Außenrotation	Innenrotation									
14	110	0	0	1	45	0	10	1	35	1	15	1	0	0	NV	0	110	0	0	1	45	0	10	1	30	1	15	1	0	0	NV	0	95
7	130	0	10	0	50	0	10	1	45	0	30	0	1	0	6	0	130	0	10	0	45	0	30	0	45	0	30	0	0	0	0	79	
13	130	0	10	0	40	0	25	0	40	0	30	0	0	0	0	0	130	0	10	0	45	0	25	0	50	0	30	0	0	0	0	98	
395	110	0	5	1	45	0	10	1	45	0	25	0	0	0	8	0	110	0	5	1	50	0	10	1	45	0	25	0	0	0	0	52	
9	100	1	0	1	45	0	10	1	45	0	25	0	0	0	6,5	0	90	1	0	1	45	0	0	1	45	0	30	0	0	0	6,5	0	74
39	130	0	10	0	40	0	30	0	45	0	30	0	0	0	0	0	130	0	10	0	50	0	30	0	50	0	30	0	0	0	0	100	
49	110	0	0	1	45	0	25	0	45	0	25	0	0	0	0	0	110	0	0	1	45	0	30	0	45	0	30	0	0	0	0	99	
392	100	1	0	1	35	0	30	0	35	1	30	0	0	0	0	0	100	1	0	1	35	0	20	0	35	1	25	0	0	0	0	97	
390	100	1	0	1	35	0	30	0	50	0	30	0	0	0	0	0	110	0	0	1	35	0	40	0	50	0	30	0	0	0	0	88	
54	100	1	0	1	45	0	15	1	50	0	25	0	0	0	2	0	100	1	5	1	40	0	30	0	45	0	30	0	0	0	2	0	90
53	120	0	10	0	50	0	40	0	45	0	30	0	0	0	0	0	120	0	10	0	45	0	40	0	45	0	30	0	0	0	0	87	
16	110	0	5	1	45	0	35	0	45	0	35	1	0	0	0	0	100	1	0	1	40	0	25	0	40	0	30	0	1	0	5	0	88
19	120	0	10	0	55	1	25	0	45	0	30	0	0	0	0	0	120	0	10	0	50	0	35	0	45	0	35	1	0	0	0	100	
34	120	0	0	1	50	0	30	0	45	0	40	1	0	0	0	0	120	0	0	1	40	0	35	0	45	0	40	1	0	0	0	68	
27	100	1	0	1	35	0	25	0	40	0	35	1	0	0	2	0	100	1	0	1	40	0	30	0	40	0	30	0	0	0	2	0	100
32	120	0	0	1	45	0	30	0	45	0	40	1	0	0	0	0	120	0	0	1	50	0	25	0	50	0	35	1	0	0	0	76	
41	120	0	5	1	40	0	30	0	40	0	25	0	0	0	0	0	120	0	0	1	40	0	30	0	40	0	35	1	0	0	3,5	0	83
52	105	1	10	0	35	0	25	0	40	0	25	0	0	0	0	0	100	1	10	0	35	0	30	0	40	0	25	0	0	0	0	92	
46	120	0	0	1	50	0	35	0	45	0	35	1	0	0	0	0	100	1	0	1	45	0	40	0	40	0	25	0	0	0	0	1	90
67	110	0	0	1	40	0	25	0	40	0	30	0	1	0	2	0	100	1	0	1	40	0	30	0	45	0	35	1	1	0	2	0	88
59	110	0	0	1	45	0	30	0	45	0	35	1	0	0	0	0	100	1	0	1	45	0	25	0	40	0	30	0	1	0	7	0	83
72	130	0	5	1	35	0	30	0	45	0	35	1	0	0	0	0	120	0	0	1	30	0	30	0	45	0	35	1	0	0	0	0	100
69	100	1	0	1	35	0	25	0	40	0	35	1	0	0	1	0	100	1	0	1	35	0	30	0	45	0	30	0	0	0	1	0	89
65	120	0	0	1	50	0	40	0	50	0	35	1	0	0	0	0	110	0	0	1	40	0	40	0	50	0	35	1	0	0	0	0	91
45	120	0	5	1	40	0	30	0	50	0	25	0	0	0	0	0	110	0	0	1	40	0	30	0	50	0	30	0	0	0	0	0	100
76	95	1	0	1	40	0	25	0	45	0	20	0	0	0	2	0	90	1	0	1	45	0	30	0	45	0	25	0	0	0	2	0	85
95	110	0	5	1	35	0	20	0	40	0	30	0	0	0	0	0	115	0	0	1	45	0	30	0	40	0	30	0	0	0	0	0	97
68	110	0	0	1	45	0	25	0	40	0	30	0	0	0	1	0	110	0	0	1	45	0	25	0	40	0	25	0	0	0	1	0	86
96	100	1	0	1	25	1	25	0	25	1	30	0	0	0	0	0	90	1	0	1	30	0	15	1	25	1	30	0	0	0	0	0	93
94	110	0	5	1	50	0	30	0	50	0	35	1	0	0	3,5	0	100	1	0	1	45	0	30	0	50	0	30	0	0	0	3,5	0	89
93	120	0	10	0	45	0	35	0	45	0	30	0	0	0	1	0	115	0	0	1	45	0	35	0	45	0	35	1	0	0	1	0	89
82	120	0	5	1	50	0	25	0	45	0	35	1	0	0	0	0	120	0	5	1	50	0	40	0	50	0	35	1	0	0	0	0	100
388	115	0	0	1	45	0	15	1	45	0	25	0	0	0	0	0	115	0	0	1	45	0	15	1	45	0	25	0	0	0	0	0	100
8	100	1	0	1	40	0	30	0	45	0	30	0	0	0	0	0	100	1	0	1	45	0	30	0	45	0	30	0	0	0	0	0	80
111	120	0	0	1	35	0	30	0	40	0	30	0	0	0	1	0	120	0	0	1	35	0	20	0	40	0	30	0	0	0	1	0	88
107	110	0	0	1	40	0	35	0	45	0	30	0	0	0	0	0	120	0	0	1	50	0	40	0	45	0	40	1	0	0	0	0	84
83	110	0	0	1	35	0	25	0	45	0	35	1	0	0	8	0	110	0	0	1	30	0	30	0	40	0	30	0	0	0	8	0	64
105	120	0	0	1	40	0	25	0	45	0	35	1	0	0	0	0	120	0	0	1	40	0	35	0	45	0	40	1	0	0	0	0	86
124	120	0	0	1	35	0	25	0	40	0	30	0	0	0	2	0	120	0	0	1	40	0	25	0	45	0	30	0	0	0	2	0	100
133	120	0	0	1	50	0	30	0	45	0	35	1	0	0	1	0	120	0	0	1	50	0	35	0	45	0	30	0	0	0	1	0	100
134	100	1	0	1	45	0	30	0	40	0	25	0	0	0	4,5	0	90	1	0	1	45	0	30	0	40	0	25	0	0	0	4,5	0	86
140	90	1	0	1	40	0	25	0	35	1	25	0	0	0	0	0	100	1	0	1	35	0	25	0	35	1	25	0	0	0	0	0	79
132	115	0	5	1	40	0	25	0	35	1	25	0	0	0	0	0	115	0	0	1	45	0	30	0	35	1	25	0	0	0	0	0	100
123	90	1	0	1	25	1	15	1	30	1	20	0	1	0	0	0	90	1	0	1	30	0	20	0	35	1	25	0	0	0	6	1	37
143	90	1	0	1	30	0	15	1	30	1	15	1	0	0	4	0	90	1	0	1	35	0	20	0	35	1	25	0	0	0	4	0	69
130	120	0	0	1	50	0	40	0	50	0	40	1	0	0	0	0	120	0	5	1	50	0	40	0	50	0	40	1	0	0	0	0	97
148	100	1	0	1	30	0	30	0	35	1	30	0	0	0	0	0	100	1	0	1	40	0	20	0	35	1	30	0	0	0	0	0	81
139	100	1	0	1	30	0	20	0	30	1	25	0	0	0	8	0	90	1	0	1	40	0	15	1	35	1	25	0	0	0	8	0	56
158	120	0	0	1	40	0	25	0	35	1	30	0	0	0	0	0	120	0	0	1	45	0	30	0	40	0	30	0	0	0	0	0	88
160	110	0	0	1	35	0	25	0	40	0	30	0	0	0	0	0	110	0	0	1	30	0	30	0	40	0	30	0	0	0	0	0	81
156	120	0	5	1	50	0	25	0	40	0	35	1	0	0	0	0	120	0	0	1	50	0	35	0	45	0	35	1	0	0	0	0	100
172	110	0	5	1	40	0	25	0	40	0	30	0	0	0	0	0	100	1	5	1	45	0	35	0	35	1	30	0	0	0	0	0	95
176	110	0	0	1	50	0	25	0	45	0	35	1	0	0	1																		

Id	Harris Hip Score				SF-36												Links																
	Exzellentes Ergebnis	Gutes Ergebnis	Durchschnittliches Ergebnis	Schlechtes Ergebnis	Körperliche Funktionsfähigkeit (KOFU) / Skala 1	Körperliche Rollenfunktion (KOROL) / Skala 2	Körperliche Schmerzen (SCHM) / Skala 3	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Vitalität (VITA) / Skala 5	Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU) / Skala 6	Emotionale Rollenfunktion (EMRO) / Skala 7	Psychisches Wohlbefinden (PSYC) / Skala 8	Körperliche Summenskala	Unterdurchschnittlich	Überdurchschnittlich	Psychisches Summenskala	Unterdurchschnittlich	Überdurchschnittlich	Gelenkersatz	Arthrose-Zeichen								Tönnis Grad					
																				Gelenkspalt medial	Gelenkspalt cranial	Gelenkspalt- verengung subchondrale Sklerosierung	Osteophyten	subchondrale Zysten	Acetabulum- subchondrale Zysten	Hüftkopf	Inkongruenz Hüftkopf	Schienknochenhöcker	Cross-over-Zeichen	CE-Winkel	1 (Normwert)	2	3
14	1	0	0	0	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	0	0,8	0,2	1	1	1	0	0	0	1	0	36	1	0	0
7	0	0	1	0	45	100	51	82	50	100	100	88	39,64	1	0	54,29	0	1	0	1	3	0	1	1	1	1	0	1	0	49	1	0	0
13	1	0	0	0	85	0	74	57	50	88	100	64	39,64	1	0	47,55	1	0	0	1,2	0,4	0	1	1	0	0	0	1	0	39	1	0	0
395	0	0	0	1	20	0	12	25	10	0	0	32	24,77	1	0	37,04	1	0	0	1,2	0,3	0	1	1	1	1	0	0	0	38	1	0	0
9	0	0	1	0	15	0	22	62	35	88	100	60	20,57	1	0	47,22	1	0	0	0,9	0,4	0	1	0	0	0	0	1	0	44	1	0	0
39	1	0	0	0	100	100	100	87	90	100	100	68	60,05	0	1	48,59	1	0	0	1,1	0,4	0	1	0	1	1	0	0	0	43	1	0	0
49	1	0	0	0	95	100	100	47	80	100	67	96	52,54	0	1	55,67	0	1	0	1,1	0,5	0	1	0	0	0	0	0	0	40	1	0	0
392	1	0	0	0	75	100	52	62	65	88	100	64	46,04	1	0	47,54	1	0	0	1,3	0,5	0	1	1	0	1	0	0	0	44	1	0	0
390	0	1	0	0	90	100	10	80	85	100	100	68	45,13	1	0	49,01	1	0	0	1,5	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	30	1	0	0
54	1	0	0	0	100	100	100	52	95	50	100	96	52,52	0	1	55,62	0	1	0	1,3	0,6	0	1	1	0	0	0	0	0	35	1	0	0
53	0	1	0	0	45	100	41	52	30	38	100	28	41,86	1	0	37,19	1	0	0	0,7	0,2	1	0	0	0	0	0	0	0	42	1	0	0
16	0	1	0	0	55	50	62	30	45	50	33	56	39,24	1	0	44,20	1	0	0	1,4	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	34	1	0	0
19	1	0	0	0	95	100	100	57	80	100	100	100	51,35	0	1	57,18	0	1	0	1	0,7	0	0	1	0	0	0	0	0	40	1	0	0
34	0	0	0	1	75	100	61	77	55	100	100	84	46,48	0	1	52,93	0	1	0	1,3	0,5	0	0	0	0	0	0	1	0	27	0	1	0
27	1	0	0	0	95	100	100	57	30	38	0	24	66,00	0	1	34,05	1	0	0	1,3	0,5	0	1	0	1	0	0	0	0	30	1	0	0
32	0	0	0	1	95	100	100	47	50	75	100	56	55,18	0	1	44,68	1	0	0	0,8	0,5	0	1	0	0	0	0	1	0	29	0	1	0
41	0	1	0	0	20	100	31	52	45	88	100	80	29,55	1	0	52,28	0	1	0	1,5	0,3	0	1	0	0	0	0	0	1	28	0	1	0
52	1	0	0	0	55	100	41	47	65	100	100	80	37,00	1	0	52,27	0	1	0	1,1	0,3	0	1	0	0	0	0	1	0	40	1	0	0
46	1	0	0	0	85	100	100	72	85	100	100	96	51,91	0	1	56,25	0	1	0	1,1	0,5	0	1	1	0	0	0	0	0	30	1	0	0
67	0	1	0	0	90	100	62	57	45	100	100	60	49,72	1	0	46,20	1	0	0	0,9	0,4	0	1	0	1	0	0	0	0	34	1	0	0
59	0	1	0	0	35	25	41	40	40	63	0	56	33,17	1	0	44,23	1	0	0	0,9	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	45	1	0	0
72	1	0	0	0	95	100	100	77	100	100	100	100	54,10	0	1	57,39	0	1	0	1,3	0,7	0	1	0	0	0	0	0	0	25	0	1	0
69	0	1	0	0	50	50	70	82	50	88	100	64	40,91	1	0	47,72	1	0	0	1,4	0,4	0	0	0	0	0	0	1	0	35	1	0	0
65	1	0	0	0	90	100	100	57	55	63	0	60	60,92	0	1	44,39	1	0	0	1,5	0,6	0	1	0	0	0	0	0	0	33	1	0	0
45	1	0	0	0	70	0	31	42	55	50	100	64	29,41	1	0	47,50	1	0	0	1	0,5	0	1	0	0	0	0	0	0	38	1	0	0
76	0	1	0	0	90	100	72	62	50	100	100	88	48,33	1	0	53,77	0	1	0	1,2	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	34	1	0	0
95	1	0	0	0	90	100	100	87	70	88	100	72	57,47	0	1	49,39	1	0	0	1	0,4	0	1	1	1	0	0	1	0	38	1	0	0
68	0	1	0	0	60	100	100	60	100	100	100	100	45,52	1	0	57,75	0	1	0	1	0,5	0	1	0	1	1	0	1	0	31	1	0	0
96	1	0	0	0	95	100	100	87	80	100	100	96	55,55	0	1	56,08	0	1	0	0,6	0,1	1	1	1	1	1	0	1	0	53	1	0	0
94	0	1	0	0	90	50	72	62	75	100	100	96	42,49	0	1	56,39	0	1	0	1,1	0,6	0	1	1	1	0	0	1	0	37	1	0	0
93	0	1	0	0	75	100	100	77	75	100	100	92	51,03	0	1	55,15	0	1	0	1	0,5	0	1	0	0	0	0	0	0	41	1	0	0
82	1	0	0	0	100	100	100	62	65	100	100	72	56,12	0	1	49,40	1	0	0	1,2	0,6	0	0	1	0	0	0	1	0	41	1	0	0
388	1	0	0	0	100	100	100	100	100	100	100	100	57,87	0	1	57,32	0	1	0	0,9	0,5	0	0	0	0	0	0	1	0	42	1	0	0
8	0	1	0	0	70	100	52	72	65	88	100	72	45,37	1	0	49,75	1	0	0	1	0,5	0	0	1	0	0	0	0	0	36	1	0	0
111	0	1	0	0	95	100	72	62	75	100	100	92	49,11	1	0	55,08	0	1	0	1,3	0,6	0	1	1	0	0	0	0	0	26	0	1	0
107	0	1	0	0	25	0	62	50	50	63	33	64	30,01	1	0	47,03	1	0	0	0,8	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	38	1	0	0
83	0	0	0	1	70	0	22	55	50	100	100	64	29,57	1	0	48,07	1	0	0	1	0,3	0	0	1	1	0	0	1	0	34	1	0	0
105	0	1	0	0	70	100	100	67	75	88	100	84	49,89	1	0	52,90	0	1	0	1,1	0,4	0	0	1	0	1	0	0	0	38	1	0	0
124	1	0	0	0	95	100	100	62	70	88	100	72	55,30	0	1	49,36	1	0	0	0,8	0,5	0	1	0	0	0	0	0	0	24	0	1	0
133	1	0	0	0	85	100	74	47	60	88	100	56	49,91	1	0	45,15	1	0	0	1	0,4	0	0	0	0	0	0	1	1	36	1	0	0
134	0	1	0	0	60	100	72	62	50	100	100	92	42,28	1	0	55,15	0	1	0	0,4	0,4	0	1	0	1	0	0	0	0	49	1	0	0
140	0	0	0	1	35	50	62	57	65	63	0	40	43,01	1	0	40,00	1	0	0	0,9	0,5	0	0	1	0	1	0	0	0	41	1	0	0
132	1	0	0	0	90	0	22	62	70	88	100	88	31,51	1	0	54,41	0	1	0	1,1	0,5	0	1	1	0	0	0	0	0	40	1	0	0
123	0	0	0	1	30	0	31	40	30	38	0	56	28,25	1	0	44,00	1	0	0	1,6	0,5	0	1	1	0	1	0	1	0	38	1	0	0
143	0	0	0	1	0	0	22	30	20	25	0	60	19,65	1	0	45,16	1	0	0	0,8	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	39	1	0	0
130	1	0	0	0	90	75	100	77	45	100	67	76	54,70	0	1	50,00	1	0	0	0,8	0,4	0	1	0	0	0	0	0	0	23	0	1	0
148	0	1	0	0	6																												

Id	Röntgen																														Art			
											Rechts																							
	4	CD-Winkel	Coxa norma	Coxa valga	Coxa vara	ON Hüftkopf	ON Acetabulum	Fraktur	Gelenkersatz	Arthrose-Zeichen	CE-Winkel	Tönnis Grad	1 (Normwert)	2	3	4	CD-Winkel	Coxa norma	Coxa valga	Coxa vara	ON Hüftkopf	ON Acetabulum	Fraktur	Tönnis Grad 0	Tönnis Grad 1									
										Gelenkspalt medial	Gelenkspalt cranial	Gelenkspalt- verschmälerung subchondrale	Sklerosierung	Osteophyten	subchondrale Zysten	Acetabulum subchondrale Zysten	Hüftkopf	Intongruenz Hüftkopf	Schenkelhalshöcker	Cross-over-Zeichen														
14	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1,3	0,4	0	1	1	0	0	0	0	1	0	31	1	0	0	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1
7	0	128	1	0	0	0	0	0	0	3	3	0	1	1	1	0	0	1	0	52	1	0	0	0	127	1	0	0	0	0	0	0	0	
13	0	129	1	0	0	0	0	0	0	0,8	0,4	0	1	1	1	0	0	1	0	35	1	0	0	0	125	0	0	1	0	0	0	0	1	
395	0	136	1	0	0	0	0	0	0	1,2	0,3	0	1	1	1	1	0	0	38	1	0	0	0	0	135	1	0	0	0	0	0	0	0	
9	0	133	1	0	0	0	0	0	0	0,8	0,5	0	1	0	0	0	0	0	1	45	1	0	0	0	133	1	0	0	0	0	0	0	1	
39	0	128	1	0	0	0	0	0	0	1	0,3	0	1	0	1	1	0	0	0	42	1	0	0	0	128	1	0	0	0	0	0	0	1	
49	0	131	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,6	0	1	0	0	0	0	0	0	49	1	0	0	0	125	0	0	1	0	0	0	0	1	
392	0	135	1	0	0	0	0	0	0	1,2	0,4	0	1	1	0	1	0	0	0	53	1	0	0	0	128	1	0	0	0	0	0	0	1	
390	0	136	1	0	0	0	0	0	0	1,5	0,4	0	0	0	0	1	0	0	0	32	1	0	0	0	135	1	0	0	0	0	0	0	1	
54	0	131	1	0	0	0	0	0	0	1,2	0,6	0	1	1	0	0	0	0	0	36	1	0	0	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1	
53	0	126	1	0	0	0	0	0	0	0,6	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	42	1	0	0	0	126	1	0	0	0	0	0	0	1	
16	0	136	1	0	0	0	0	0	0	1,5	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	35	1	0	0	0	133	1	0	0	0	0	0	0	1	
19	0	133	1	0	0	0	0	0	0	1,2	0,6	0	0	1	0	0	0	0	0	39	1	0	0	0	133	1	0	0	0	0	0	0	1	
34	0	125	0	0	1	0	0	0	0	1,2	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	31	1	0	0	0	128	1	0	0	0	0	0	0	1	
27	0	135	1	0	0	0	0	0	0	1,5	0,7	0	1	0	1	0	0	0	0	32	1	0	0	0	132	1	0	0	0	0	0	0	1	
32	0	131	1	0	0	0	0	0	0	0,9	0,4	0	1	0	0	0	0	1	0	33	1	0	0	0	131	1	0	0	0	0	0	0	1	
41	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1,6	0,2	1	1	0	0	0	0	0	1	41	1	0	0	0	133	1	0	0	0	0	0	0	1	
52	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1,2	0,4	0	1	0	0	0	0	1	0	40	1	0	0	0	131	1	0	0	0	0	0	0	1	
46	0	133	1	0	0	0	0	0	0	1	NV	NV	NV	0	0	1	NV	NV	0	NV	35	1	0	0	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1
67	0	126	1	0	0	0	0	0	0	0,8	0,4	0	1	0	1	1	0	0	0	43	1	0	0	0	127	1	0	0	0	0	0	0	1	
59	0	129	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,4	0	0	0	0	1	0	0	0	49	1	0	0	0	122	0	0	1	1	0	0	0	0	
72	0	125	0	0	1	0	0	0	0	1,2	0,6	0	1	0	0	0	0	0	0	20	0	1	0	0	123	0	0	1	0	0	0	0	1	
69	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1,4	0,5	0	1	0	0	0	0	0	0	39	1	0	0	0	126	1	0	0	0	0	0	0	1	
65	0	134	1	0	0	0	0	0	0	1,3	0,6	0	1	0	0	0	0	0	0	38	1	0	0	0	129	1	0	0	0	0	0	0	1	
45	0	135	1	0	0	1	0	0	0	1	0,5	0	1	0	1	1	0	0	0	42	1	0	0	0	133	1	0	0	0	0	0	0	1	
76	0	134	1	0	0	0	0	0	0	1,2	0,5	0	0	0	0	0	1	0	0	33	1	0	0	0	134	1	0	0	0	0	0	0	1	
95	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,4	0	1	1	1	0	0	1	0	44	1	0	0	0	132	1	0	0	0	0	0	0	1	
68	0	133	1	0	0	0	0	0	0	0,9	0,5	0	1	0	1	1	0	1	0	40	1	0	0	0	128	1	0	0	0	0	0	0	1	
96	0	123	0	0	1	0	0	0	0	0,6	0,3	0	1	1	1	1	0	1	0	47	1	0	0	0	118	0	0	1	1	1	0	0	0	
94	0	127	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,5	0	1	1	1	0	0	1	0	32	1	0	0	0	127	1	0	0	0	0	0	0	1	
93	0	132	1	0	0	0	0	0	0	1	0,5	0	1	1	0	0	0	0	31	1	0	0	0	134	1	0	0	0	0	0	0	1		
82	0	135	1	0	0	0	0	0	0	1	0,6	0	0	1	0	0	0	1	0	40	1	0	0	0	135	1	0	0	0	0	0	0	1	
388	0	131	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,6	0	0	0	0	0	0	1	0	45	1	0	0	0	132	1	0	0	1	0	0	0	1	
8	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1,2	0,4	0	0	1	0	0	0	0	0	32	1	0	0	0	128	1	0	0	0	0	0	0	1	
111	0	129	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,6	0	1	1	0	1	0	0	0	30	1	0	0	0	126	1	0	0	1	0	0	0	1	
107	0	138	1	0	0	0	0	0	0	0,9	0,5	0	0	0	0	1	0	0	0	34	1	0	0	0	131	1	0	0	1	0	0	0	1	
83	0	127	1	0	0	0	0	0	0	1	0,4	0	0	1	1	0	0	1	0	38	1	0	0	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1	
105	0	130	1	0	0	0	0	0	0	1	0,4	0	1	1	0	1	0	0	0	40	1	0	0	0	126	1	0	0	0	0	0	0	1	
124	0	125	0	0	1	0	0	0	0	1,1	0,5	0	1	0	0	0	0	0	0	35	1	0	0	0	123	0	0	1	0	0	0	0	1	
133	0	138	1	0	0	0	0	0	0	1,2	0,4	0	0	0	0	1	0	1	1	34	1	0	0	0	134	1	0	0	0	0	0	0	1	
134	0	128	1	0	0	0	0	0	0	0,6	0,4	0	1	0	1	0	0	0	0	42	1	0	0	0	123	0	0	1	0	0	0	0	1	
140	0	134	1	0	0	1	0	0	0	1	0,5	0	0	1	0	1	0	0	0	39	1	0	0	0	128	1	0	0	1	0	0	0	1	
132	0	133	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,5	0	1	1	1	0	0	1	0	42	1	0	0	0	131	1	0	0	0	0	0	0	1	
123	0	132	1	0	0	1	0	0	0	1	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	0	
143	0	123	0	0	1	0	1	0	1	0	0,7	0,2	1	0	0	0	0	0	0	41	1	0	0	0	120	0	0	1	0	0	1	0	1	
130	0	135	1	0	0	0	0	0	0	0,8	0,5	0	1	0	0	0	0	0	0	26	0	1	0	0	135	1	0	0	0	0	0	0	1	
148	0	132	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	40	1	0	0	0	131	1	0	0	0	0	0	0	1	
139	0	135	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,4	0	0	1	0	0	0	0	0	39	1	0	0	0	128	1	0	0	0	0	0	0	1	
158	0	131	1	0	0	0	0	0	0	1,1	0,4	0	1	1	0	1	0	0	0	36	1	0	0	0	129	1	0	0	1	0	0	0	0	
160	0	127	1	0	0	0	0	0	0	1,2	0,3	0	0	1	1	0	0	0	0	33	1	0	0	0	133	1	0	0	0	0				

Id	Tönis				Sonographie										STIR coronar																		
	Tönis Grad 2				Links					Rechts																							
	Tönis Grad 3																																

Id	Einzeldos (Gy)		Grenzenergie (MeV)				Links						Rechts								
	1,8	2	3	6	8	16	25	Hüftkopf		Proximaler Femur		Hüftkopf		Proximaler Femur							
								max. Dosis (Gy)	med. Dosis (Gy)	max. Dosis (Gy)	med. Dosis (Gy)	max. Dosis (Gy)	med. Dosis (Gy)								
														Volumen	Volumen	Volumen	Volumen				
14	0	1	0	0	0	0	0	1	66,00	71,94	40,5	24,3	146,3	40,5	25,1	64,72	40,2	25,0	142,9	40,2	25,1
7	1	0	0	0	0	0	0	1	64,80	83,45	35,1	31,6	191,3	36,0	32,5	81,49	34,8	31,7	179,4	35,6	31,7
13	1	0	0	0	1	0	1	1	64,80	82,51	55,2	36,2	172,8	55,2	36,5	74,69	52,4	35,6	168,3	52,4	35,8
395																					
9	0	1	0	0	0	0	0	1	64,00	79,01	41,8	36,0	159,7	43,7	40,3	79,98	41,8	38,4	166,5	43,4	40,0
39	0	1	0	0	0	0	0	1	66,00	65,67	34,9	33,1	143,9	36,1	33,1	67,92	34,7	32,9	150,3	36,3	33,3
49	1	0	0	0	0	0	0	1	66,60	54,01	68,3	43,9	118,8	68,3	29,7	52,50	66,8	41,6	117,2	66,8	27,3
392	1	0	0	0	0	0	0	1	59,40	62,62	24,8	3,3	154,3	27,7	8,6	61,63	27,2	6,4	158,9	27,6	8,6
390	1	0	0	0	0	0	0	1	59,40	60,12	39,4	13,4	155,1	39,4	28,0	66,77	36,6	12,6	171,3	36,6	27,1
54	1	0	0	0	0	0	0	1	59,40	66,89	41,9	23,5	155,3	41,9	23,2	73,67	49,1	24,8	151,9	49,1	23,2
53	0	1	0	0	0	0	0	1	66,00	48,25	48,8	31,4	119,5	48,8	31,9	49,85	49,1	30,8	125,7	49,1	31,7
16	1	0	0	0	0	0	0	1	70,40	86,57	63,5	36,3	192,6	63,5	35,8	86,66	61,4	35,9	179,8	61,4	35,5
19	1	0	0	0	0	0	0	1	61,20	79,61						77,58			164,3		
34	0	1	0	0	0	0	0	1	66,00	61,09	42,6	23,9	136,8	42,6	31,0	64,11	39,0	27,4	130,6	39,0	31,1
27																					
32	1	0	0	0	0	0	0	1	66,60	57,18						59,13			144,9		
41	1	0	0	0	0	0	0	1	59,40	62,12						63,69			141,6		
52	1	0	0	0	0	0	0	1	66,60	62,41						60,88			141,4		
46	1	0	0	0	0	1	0	1	59,40	58,49						63,65			137,9		
67	1	0	0	0	0	0	0	1	70,20	66,63	58,5	41,7	158,8	58,5	37,7	64,39	58,0	43,4	149,3	58,0	39,3
59	1	0	0	0	0	0	0	1	59,40	54,33	59,2	35,2	140,6	59,2	28,7	50,81	59,8	38,2	150,6	59,8	27,6
72	1	0	0	0	0	0	0	1	70,20	64,75	50,3	33,8	143,9	50,3	30,4	66,09	54,6	34,2	143,5	54,5	31,4
69	1	0	0	0	0	0	0	1	66,60	70,84	34,4	30,7	165,2	36,9	33,9	74,62	34,7	31,7	158,6	36,6	33,3
65	1	0	0																		

Danksagung

Mit besonderem Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Stephan Gripp für die Überlassung der Dissertationsschrift. Auch an meinen Betreuer Dr. med. Jan Haussmann, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Auch gilt ein großer Dank meiner Familie, die mich stets unterstützt hat und mir die Ausbildung erst ermöglicht hat.