

Aus der
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Ch. Rube

**Effektivität der Strahlentherapie des schmerzhaften Fersensporns
bei Einzeldosen von 12x0,5Gy versus 6x1Gy
in Bezug auf die Schmerzreduktion**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde

**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2016

vorgelegt von:

Benjamin Prokein

geb. am: 13.11.1988 in Kaiserslautern

Tag der Promotion:

Dekan: Prof. Dr. med. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Niewald

2. Berichterstatter:

Widmung

Für Laura, meine Eltern und Finn.

INHALTSVERZEICHNIS

I Zusammenfassung	3
Abstract	5
II Einleitung	7
II.1 Allgemeine Einleitung	7
II.2 Literaturübersicht	19
II.3 Eigene Fragestellung	20
III Material und Methode	21
III.1 Aufnahme in die Studie	21
III.2 Fallzahlplanung, Randomisierung und statistische Auswertung	23
III.3 Therapieschema	24
III.4 Applikation der Strahlendosis	27
III.5 Dokumentation	28
IV Ergebnisse	30
IV.1 Vergleich der Patientengruppen	30
IV.2 Ergebnisse nach 12 Wochen.....	34
IV.3 Ergebnisse nach 48 Wochen.....	35
IV.4 Ergebnisse nach 12 Wochen bis 48 Wochen nach Therapie.....	36
IV.5 Ergebnisse bei Reradiatio nach 48 Wochen	37
IV.6 Ergebnisse bei Reradiatio nach 12 Wochen bis 48 Wochen nach Therapie..	39
V Diskussion	40
V.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	40
V.2 Bewertung von Material und Methode	40

V.3 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur	42
V.4 Ausblick	44
V.5 Schlussfolgerung	45
VI Literaturverzeichnis	46
VII Publikationen/Danksagung	55
Publikationen	55
Danksagung	56
VIII Anhang	57

Abbildungen:

Abbildung 1: Röntgenbild Ferse lateral: Plantarer und dorsaler Fersensporn	10
Abbildung 2: Therapie Simulation eines plantaren Fersensorns.....	28

Tabellen:

Tabelle 1: Vergleich der Patientengruppen.....	31
Tabelle 2: Schmerzparameter vor der Therapie	33
Tabelle 3: Schmerzparameter nach 12 Wochen.....	34
Tabelle 4: Schmerzparameter nach 48 Wochen.....	35
Tabelle 5: Weitere Schmerzreduktion nach 12 Wochen bis 48 Wochen nach Therapie.....	36
Tabelle 6: Schmerzparameter bei Reradiatio nach 48 Wochen	38
Tabelle 7: Weitere Schmerzreduktion bei Reradiatio nach 12 Wochen bis 48 Wochen nach Therapie	39

I Zusammenfassung

Zielsetzung:

Aus aktuellen molekularbiologischen Studien geht hervor, dass Einzeldosen von 0,3Gy-0,7Gy dem bisherigen Standard von 1Gy überlegen sind bezüglich der antiinflammatorischen und damit analgetischen Wirkung bei der Therapie des schmerzhaften Fersenspornes. Mit dieser klinisch prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie wollten wir prüfen, ob ein Fraktionierungsschema von 12x0,5Gy einer Dosis von 6x1Gy überlegen ist in Bezug auf die Schmerzreduktion bei Verwendung einer gleichen Gesamtdosis von 6Gy.

Material und Methode:

Insgesamt wurden 127 Patienten randomisiert und einem der beiden Therapiearme A oder B zugeteilt. Patienten in Arm A erhielten 6x1Gy über 3 Wochen mit je zwei Applikationen pro Woche (Standarddosis). In Arm B erfolgte die Applikation der Strahlen mit 12x0,5Gy über 4 Wochen bei drei Applikationen pro Woche (experimentelle Dosis). Patienten, welche nach drei Monaten keine zufriedenstellende Schmerzverbesserung zeigten, wurde eine Raradiatio mit der Standarddosis angeboten.

Die Applikation der Strahlen erfolgte mittels eines Linearbeschleunigers der Firma Siemens (Oncor® bzw. Artiste®) in seitlicher Gegenfeldertechnik. Die Photonen der Grenzenergie 6MV wurden je nach Therapiearm entweder mit 0,5Gy oder 1Gy appliziert.

Als primärer Endpunkt wurde die Schmerzreduktion anhand der Visuellen Analog Skala (VAS) und des Calcaneodynie Scores (CS) ausgewertet. Sekundär wurden Nebenwirkungen, CS Einzelscores sowie das krankheitsfreie Intervall bestimmt.

Die Auswertung erfolgte 12 Wochen und 48 Wochen nach Therapieabschluss.

Ergebnisse:

Aufgrund der Rücknahme der Einwilligung oder falscher Dosierung im Rahmen der Randomisierung mussten neun Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden.

Insgesamt konnten 118 Patienten auf die beiden Therapiearme randomisiert werden, wobei ein weiterer Patient aufgrund von nicht verwertbaren Daten nicht ausgewertet werden konnte und sich damit die Zahl auf 117 Patienten reduzierte. Bezüglich der Schmerzlokalisierung unterschieden sich die Gruppen signifikant ($p=0,004$). Die experimentelle Gruppe (Arm B) hatte zu Beginn einen höheren CS, wodurch sich eine etwas bessere Ausgangssituation bezüglich der Schmerzsymptomatik ergab ($p=0,002$).

Nach 12 Wochen erfolgte die Auswertung der VAS und des CS. In beiden Gruppen zeigte sich eine Schmerzreduktion. Die VAS sank in der Gruppe der Standarddosis von 6x1Gy um 42,3, der CS nahm um 28,0 zu. In der experimentellen Gruppe mit 12x0,5Gy sank die VAS um 44,4 während der CS um 28,4 stieg. Hinsichtlich der Schmerzreduktion fanden sich hierbei keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (VAS $p=0,778$, CS $p=0,779$).

Nach 48 Wochen erfolgte eine erneute statistische Auswertung. Wieder zeigten sich zwischen Therapiearm A und B keine signifikanten Unterschiede in der VAS und dem CS bezüglich der Schmerzreduktion (VAS $p=1,0$, CS $p=0,679$). Im Standardarm sank die VAS um 59,4, der CS stieg um 40,1. In der experimentellen Gruppe sank die VAS um 61,6. Der CS stieg um 40,4.

Patienten, welche eine Reradiatio nach 12 Wochen erhielten, profitierten signifikant von dieser Maßnahme (VAS $p=0,000$, CS $p=0,000$) und erreichten im Gesamtergebnis vergleichbare Ergebnisse wie Patienten, welche von Beginn an ein gutes Ansprechen auf die Therapie zeigten. Im Verlauf der Therapie zeigten sich keine relevanten akuten oder chronischen Nebenwirkungen.

Schlussfolgerung:

In beiden Gruppen konnte eine gute Schmerzreduktion erzielt werden. Hierbei war ein Fraktionierungsschema von 12x0,5Gy dem Standard von 6x1Gy nicht überlegen.

Patienten, welche bei initial nicht gutem Ansprechen eine Reradiatio von 6x1Gy oder 6x0,5Gy erhielten, profitierten signifikant von dieser Maßnahme.

Die molekularbiologischen Hinweise einer Überlegenheit einer niedrigeren Einzeldosis von 0,5Gy konnten im klinischen Transfer nicht bestätigt werden. Weitere Studien sind notwendig, um die ideale Einzeldosis zu bestimmen.

Abstract

Background:

Recent molecular studies have shown that single doses in the range of 0.3Gy-0.7Gy might be more effective in the treatment of plantar fasciitis concerning antiinflammatory and analgesic effects when compared to the current standard dose of 1Gy. In this clinical prospective multicenter randomized trial we wanted to compare the analgesic effect of a lower single dose of 12x0.5Gy to the standard of 6x1Gy, using the same total dose of 6Gy.

Patients and methods:

A total of 127 patients were randomized in one of the two therapy groups A or B. Patients in therapy arm A were treated with single fractions of 6x1Gy twice weekly for a duration of three weeks (standard dose). Arm B was treated with single fractions of 12x0.5Gy three times per week for a duration of four weeks (experimental dose). Patients, who did not show satisfactory pain relief after three months were offered a reradiation with the standard dose.

For radiation application two kinds of linear accelerators by Siemens were utilized (Oncor® and Artiste®). Radiation was applied using lateral opposing 6MV photon beams with 0.5Gy or 1Gy, considering the randomized group.

The study's primary endpoint was pain relief, which was measured using the Visual Analogue Scale (VAS) and Calcaneodynia Score (CS). Secondary endpoints were side effects, CS single scores and the pain-free intervall.

Therapy results were evaluated based on follow-up examinations after 12 and 48 weeks.

Results:

Due to withdrawal of informed consent to this study or incorrect dosage after randomization, nine patients had to be excluded from the study. A total of 118 patients

were randomized in one of the two therapy arms. Since one further patient could not be evaluated due to a lack of data, the patient number was reduced to 117.

Regarding localization of pain, a significant difference was found (0.004). The experimental group showed a significant higher CS in the beginning, which led to a slightly better situation considering pain relief from the beginning ($p=0.002$).

Twelve weeks after therapy VAS and CS were measured. Both groups showed a significant reduction in pain. VAS was reduced by 42.3 in the standard dose group, CS increased by 28.0. The experimental dose group showed a decrease in VAS by 44.4, whereas CS increased by 28.4. Considering pain relief no significant differences could be found (VAS $p=0.778$, CS $p=0.779$).

A second evaluation was performed 48 weeks after therapy. Again, there was no significant difference between the groups considering VAS and CS (VAS $p=1.0$, CS $p=0.679$). In the standard dose group VAS was reduced by 59.4, CS increased by 40.1. In the experimental dose group VAS decreased by 61.6. CS increased by 40.4.

Patients having reradiation applied twelve weeks after therapy showed a significant benefit from this procedure (VAS $p=0.000$, CS $p=0.000$). The total outcome was comparable to patients who showed a good response to pain relief from the beginning.

No relevant acute or chronic side effects were recorded in this trial.

Conclusions:

Both patient groups showed good results in pain relief. A fractionation schedule of 12x0.5Gy was not superior to the standard dose of 6x1Gy. Patients who did not profit from the therapy in the first place showed a significant benefit receiving a reradiation of 6x1Gy or 6x0.5Gy.

Laboratory results postulating a superiority of the lower single dose of 0.5Gy could not be transferred into clinical practice. Further trials will be necessary to explore the best fractionation schedule.

II Einleitung

II.1 Allgemeine Einleitung

Definition:

Der Begriff des „Calcaneusspornes“ wurde erstmals durch Plettner im Jahre 1900 im Jahresbericht der Gesellschaft für Natur und Heilkunde in Dresden beschrieben. Er bezog sich hierbei auf das Vorhandensein eines Knochendornes an der plantaren Fläche des Calcaneus, am medialen Ansatzpunkt der Plantaraponeurose, welchen er im Rahmen seiner radiologischen Nachforschungen beobachtet hatte [63].

Synonym werden zur gegenwärtigen Zeit mehrere Begriffe geführt. So existieren parallel die Begriffe des Fersenspornes, Fersenbeinspornes, Calcaneusspornes sowie die klinischen Begriffe der Calcaneodynie und Achillodynie. Im angloamerikanischen Raum wird der Begriff der plantaren Fasziiitis verwendet [16, 52, 53].

Unter dem Fersensporn versteht man einen meist 4-6mm langen Knochenvorsprung, der dorsomedial am Ansatz der Plantaraponeurose am Calcaneus breitbasig entspringt und sich kegelförmig in Richtung ventral erstreckt [80].

Diese reaktive Knochenneubildung erfolgt auf dem Boden einer Insertionstendinopathie aufgrund regressiver Vorgänge [28, 80, 83, 84].

Hierbei ist die dadurch entstehende und zunächst meist schmerzlose Fibroostose von der darauf folgenden schmerzhaften, inflammatorisch einhergehenden Fibroostitis abzugrenzen. Vor allem Mikrotraumata bei chronischer Über- bzw. Fehlbelastung, Fußmalformationen bei flachstehendem Os calcaneus sowie Übergewicht können als Ursache einer solchen Knochenneubildung herangezogen werden [35, 56].

Die Prävalenz des Fersenspornes liegt im Bereich von 8-88% je nach Autor [28, 78, 83, 84], wobei die Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter steigt [28, 57, 83]. Der plantare Typ des Fersenspornes überwiegt im Vergleich zum dorsalen Typ, wobei beide Typen auch kombiniert auftreten können [56]. Nach Buchbinder *et al.* stellt der Fersensporn mit ca. 11-15% Anteil an allen Fußsymptomen neben Problemen an den Fußnägeln die häufigste Komplikation dar [7].

Bezüglich der Prävalenz innerhalb der Bevölkerung gibt es unterschiedliche Angaben. So beschreiben z.B. Heyd *et al.*, dass Frauen aufgrund von schwächerem Bindegewebe zu Abflachungen des Fußgewölbes neigen und sie dadurch eine höhere Prävalenz aufweisen als Männer [28]. Eine vermehrte Inzidenz findet man außerdem bei Menschen mit hohem BMI, Reiter-Syndrom, bei Frauen über dem 40. Lebensjahr sowie bei rheumatoider und chronischer Arthritis [51]. Der Fersensporn kommt sowohl bei sportlich aktiven sowie nicht sportlich aktiven Menschen vor.

Jedoch muss nicht jeder radiologisch nachweisbare Fersensporn mit einer schmerzhaften Symptomatik einhergehen [51].

Betroffene Patienten sind häufig in ihrer Freizeit, vor allem beim Sport sowie auch bei der Arbeit eingeschränkt. Dies kann bis zur Berufsunfähigkeit sowie zu sozialer Isolation führen, wenn die Teilnahme am aktiven Leben nicht mehr möglich ist.

Pathomechanismus:

Eine chronische Überbelastung der Plantaraponeurose durch Sport, Übergewicht oder auch anatomische Fußdeformitäten spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung des Fersensorns [33, 65, 87]. Hierbei kommt es zunächst durch lokal entstehende Mikrotraumata zu einem Elastizitätsverlust des knorpeligen Gewebes im Bereich des Muskelansatzes der Plantaraponeurose. Durch Einwandern von mesenchymalen Zellen wird in den geschädigten Knorpelbereichen fibröses Narbengewebe gebildet, welches nach Einsproßen von Gefäßen langsam in Richtung der Trajekturen ossifiziert [35, 80].

Im chronischen Stadium entsteht durch die degenerative, fibroostotische Veränderung eine lokale Entzündung der Plantaraponeurose („Plantarfasziitis“). Diese kann für den Patienten schmerzhaft sein. Sie muss differentialdiagnostisch von anderen entzündlichen Veränderungen wie z.B. einer seronegativen Arthritis unterschieden werden [80, 90].

In der histopathologischen Diagnostik finden sich degenerative Veränderungen, Kollagennekrosen sowie angiofibroplastische Proliferationen [80].

Symptomatik:

Oft verbleiben radiologisch nachweisbare Fersensporne ohne klinische Symptomatik. Wochen bis Monate nach dem Entwickeln eines Fersenspornes können sich stechende Schmerzen entwickeln loco typico an dem Insertionspunkt der Plantaraponeurose, welche in den Fuß, die Wade oder aber auch in beide Richtungen ausstrahlen können. Der Schmerz kann sich hierbei plötzlich oder kontinuierlich progredient entwickeln. Es gibt keine Korrelation zwischen der Größe des Fersenspornes und der Schmerzausprägung [35]. Klinisch lässt sich durch Palpation am mediodistalen Rand des Tuber calcanei der Schmerz auslösen. Fersenstand sowie Fersengang sind meist nicht möglich und sehr schmerzhaft. Typischerweise treten die Schmerzen mit einem Maximum bei Belastung, morgens nach dem Aufstehen (sog. „Anlaufschmerzen“) sowie nach Ruhe bei erneuter Belastung auf. Dauerhafte sowie nächtliche Schmerzen ohne direkte Reizung der Ferse sind ebenfalls möglich.

Diagnostik:

Neben dem klinischen Bild und der Anamnese stellt die Röntgendiagnostik letztendlich den objektiven Beweis dar. Aufgrund der guten Darstellbarkeit knöcherner Strukturen ist diese Methode sehr gut geeignet. Die im lateralen Strahlengang durchgeführten Aufnahmen zeigen den betroffenen Fuß mit einem spornartigen ossären Vorsprung in Projektion auf den medialen Anteil des Tuber calcanei (Abbildung 1). Das Vorliegen einer Plantarfasziitis lässt sich radiologisch durch Sklerosierung und Periostverdickung am Tuber calcanei und eine Verbreiterung des Fersen-Fettpolsters nachweisen.

Abbildung 1: Röntgenbild Ferse lateral: Plantarer und dorsaler Fersensporn



Quelle: Medizinisches Versorgungszentrum Gesundheitspark Saarpfalz gGmbH, Blandfort, Krehbiel, Münch Dres. (Blieskastel). Mit freundlicher Genehmigung von Dr. H.-H. Krehbiel.

Zur Darstellung der Weichteilstrukturen eignet sich die Sonographie. Im akuten Stadium ist hierbei eine ödematöse Schwellung im Bereich der Plantaraponeurose sichtbar. Im chronischen Stadium ist eine verdickte Faszie bei intermediärem Reflexmuster darstellbar [11, 35, 57].

Alternativ kann zur Darstellung der Weichteilstrukturen ein MRT eingesetzt werden, wengleich dieses mit höheren Kosten verbunden ist als die sonographische Beurteilung. Vorteile hierbei gegenüber der sonographischen Diagnostik sind die bessere Auflösung sowie der bessere Weichteilkontrast, woraus eine höhere Sensitivität wie auch Spezifität resultieren. Als Hinweis auf eine pathologische Veränderung der Plantaraponeurose kann der Durchmesser der Faszie herangezogen werden. Ist dieser größer 200% der üblichen ca. 3mm spricht man von einem pathologischen Befund [39, 41].

Weiterhin kann bei unklarem Befund die Szintigraphie eingesetzt werden. Ohne akute Inflammation ist das Szintigramm negativ. Im akuten Stadium der Plantarfasziitis kann man jedoch hochsensitiv pathologische Vorgänge darstellen, wodurch sich die Szintigraphie auch für die Beurteilung der Krankheitsprogredienz eignet [35, 57].

Wirkung der Strahlentherapie:

Schon lange ist man sich der antiinflammatorischen Wirkung niedrigdosierter Bestrahlung bei der Therapie des schmerzhaften Fersensporns und anderer degenerativ-entzündlicher Erkrankungen bewusst [4, 10, 40, 50, 56, 58-61, 78, 95]. Bereits 1933 beschrieb von Pannewitz irreversible morphologische Veränderungen nach Radiatio [93].

Zur Zeit gibt es mehrere Erklärungsmodelle für den therapeutischen Wirkmechanismus. Klinische Studien weisen darauf hin, dass es nach Radiatio zu einer lokalen Änderung des Gewebe pH-Werts kommt [48].

Des Weiteren scheinen Prozesse auf molekularer Ebene eine entscheidende Rolle zu spielen. So beschreiben Hildebrandt *et al.* bei Dosen von 0,3Gy-0,6Gy eine Verringerung der Adhäsion mononukleärer Zellen an EA.hy926EC um bis zu 40% in vitro nach 24 Stunden [31]. Auch Rödel *et al.* beschreiben, dass in Einzeldosisbereichen von 0,3Gy-0,7Gy ein Minimum an Adhäsion von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) an das Endothel stattfindet bei gleichzeitiger Reduktion der E-Selektin Expression. Die Apoptoserate der Makrophagen ist im Bereich von 0,3Gy-0,5Gy maximal. Die Endothelzellen wiederum zeigen eine maximale Induktion von TGF- β 1 sowie IL-6 bei 0,5Gy [69, 71, 74].

In einer weiteren Publikation beschreiben Rödel *et al.* ein Maximum an Nf- κ B DNA-Bindungsaktivität sowie eine maximale Sekretion von TGF- β 1 bei 0,5Gy [69]. TGF- β 1 spielt hierbei eine Rolle bei der Adhäsion von PBMCs an das Endothel. So sinkt mit steigender Sekretion die Adhäsion [73].

Die lipopolysaccharid-induzierte Leukozytenadhäsion konnte bei einer Dosis von 0,3Gy die stärkste Reduktion aufweisen [3]. Nach Voll *et al.* kommt es bei durch LPS-aktivierte Makrophagen, in Gegenwart von apoptotischen Zellen, zu einer Verringerung der proinflammatorischen Cytokine TNF- α , IL-1 und IL-12 bei gleichzeitig gesteigerter Expression des antiinflammatorischen Cytokins IL-10 [92].

Im Bereich von 0,3Gy Einzeldosis fanden Gaipf *et al.* eine Zunahme des aktivitätsinduzierten Zelltodes in polymorph-nukleären Zellen [19].

Rödel *et al.* zeigten 2002, dass Makrophagen, die in inflammatorische Regionen einwandern, über die Expression von induzierbarer Stickoxidsynthase (iNOS) Stickoxid (NO) bilden, wodurch sowohl zytotoxische wie auch immunmodulatorische Effekte vermittelt werden. Bei *in vitro* Radiatio im Bereich von 0,6Gy-1,25Gy kam es zur reduzierten NO-Produktion sowie iNOS-Protein-Expression. Die iNOS-mRNA-Expression blieb hierbei unbeeinflusst [71]. Auch Hildebrandt *et al.* konnten eine verminderte Bildung der iNOS in Makrophagen *in vitro* nachweisen. Dies trat insbesondere bei Einzeldosen um 0,6Gy auf [32]. In einer weiteren Studie konnten Hildebrandt *et al.* die von Rödel *et al.* beschriebenen Effekte auf die iNOS nochmals bestätigen, wobei es keinen Effekt auf die HO-1 Expression gab [30].

Weiterhin beschreiben Rödel *et al.* eine verminderte TGF- β 1 vermittelte CCL-20-Chemokinexpression sowie eine verringerte Granulozytenadhäsion an Endothelzellen bei Einzeldosen im Bereich von 0,5Gy-1Gy [70].

Das Aktivator Protein-1 (AP-1) zeigt einen biphasischen Verlauf bezüglich der DNA-Bindungsaktivität in Endothelzellen mit einem relativen Maximum bei 0,3Gy, gefolgt von einem Abfall zwischen 0,5Gy und 1Gy und einem späteren erneuten Anstieg bei 3Gy [72].

Die Expression des X-linked Apoptoseinhibitors (XIAP) in aktivierten EA.hy926 Endothelzellen zeigte ein relatives Maximum bei 0,5Gy und 3Gy mit einem Minimum an apoptotischem Zelltod bei 0,5Gy [67].

Einzeldosen mit einem Maximum im Bereich von 0,5Gy-0,7Gy führten zu einer reduzierten E-Selektin und L-Selektin Expression sowie zu einer gehemmten Expression von IL-1 und CCL-20 durch Makrophagen und polymorph-nukleäre Zellen [68].

Schaue *et al.* konnten im Tierversuch zeigen, dass erhöhte Level von HO-1 bei einem Maximum im Bereich von 0,5Gy und 1Gy Einzeldosen auftraten [79].

In einer aktuellen Studie von Large *et al.* von 2015 zeigten diese, dass es nach low-dose Radiatio zu einer diskontinuierlichen Expression und enzymatischen Aktivität von GPx (Glutathionperoxidase) in EA.hy926 und HMVEC (humane dermale mikrovasculäre Endothelzellen) kommt. Gleichzeitig verringerte sich die Expression und DNA-Bindungsaktivität von Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2). Diese Effekte zeigten ein Maximum bei einer Einzeldosis von 0,5Gy [46].

Aus diesen Ergebnissen lässt sich bereits das komplexe Wechselwirken der einzelnen molekularen Mechanismen bei der niedrigdosierten Radiatio erahnen. Mit jeder neuen Studie werden weitere „Puzzleteile“ hinzugefügt. Der genaue Mechanismus ist in seiner Gesamtheit zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht erfasst.

Prognostische Faktoren:

Nach Hermann *et al.* gibt es prognostische Faktoren bei der Strahlentherapie des Fersensporns, welche mit einem besseren Outcome in Bezug auf die Schmerzreduktion einhergehen. Diese korreliert mit der Größe des Fersensporns. So zeigen Fersensporne >6,5mm ein schlechteres Ansprechen auf die Schmerzsymptomatik als kleinere Fersensporne. Auch spielt die Anamnesedauer eine Rolle in Bezug auf eine Komplettremission. Patienten mit einer Schmerzanamnesedauer von <12 Monaten sprechen besser auf die Therapie an als Patienten mit längerer Symptomatik. Ein Alter von >53 Jahren zeigte bei Patienten ebenfalls ein besseres Ansprechen auf die Radiotherapie. Ebenso zeigte sich bei Hermann *et al.*, dass die Feldgröße reduziert werden kann, bei gleichem therapeutischem Erfolg. Die Bestrahlung der schmerzhaften Region mit einer 2cm Margin bei gleichzeitiger Schonung der Nachbarstrukturen scheint ausreichend zu sein [26].

Mücke *et al.* fanden als unabhängige prognostische Faktoren ein Alter >58 Jahre, eine Schmerzanamnese <6 Monaten sowie die Anwendung von Megavolttechniken und die Anzahl der durchgeführten Therapieserien [55].

In einer mit Kobalt-60 Geräten durchgeführten aktuellen Studie von Koca *et al.* wird der Böhler Winkel mit einer besseren Response Rate auf die Schmerzreduktion in Verbindung gebracht. Bei zweimaliger Applikation von 4Gy appliziert an zwei Tagen mit einer Gesamtdosis von 8Gy zeigte sich ein Böhler Winkel von ≤ 30 Grad als wichtiger prognostischer Faktor für ein besseres Ansprechen der Therapie [43].

Risiken der Strahlentherapie:

Nach wie vor wird die Strahlentherapie bei der Therapie des schmerzhaften Fersensporn oft nur spät und nach vielen Vorbehandlungen angewandt. Gründe hierfür sind die Angst vor Tumorinduktion, Gonadenschädigung sowie lokaler Nebenwirkungen. Obwohl in Deutschland diese Therapie schon lange verwendet wird, herrscht vor allem im angloamerikanischen Raum eine gewisse Distanz [8, 82, 84].

Im Bereich niedrigdosierter Bestrahlung hat sich eine Tumorinduktion nie sicher nachweisen lassen. Auch schwerwiegende lokale Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet [20, 40, 54].

Dem stehen kritische Studien gegenüber, welche sich ebenfalls mit dieser Problematik befasst haben.

Bei der Strahlentherapie kindlicher Hämangiome im Dosisbereich von 5Gy-10Gy fanden sich erhöhte Inzidenzen von Brustkrebs, Schilddrüsenkrebs, Basaliomen und Leukämien [6, 17, 18, 89]. Levy-Dorn erkannte bereits im Jahre 1905, dass leukämische Veränderungen im Blut durch Röntgenstrahlen hervorgerufen werden können [47].

Auch in der Theorie kann anhand mathematischer Berechnungen die Induktion von Tumoren belegt werden [6]. Surenkok *et al.* nennen hierzu ein rechnerisches Risiko postradiärer sekundärer Lymphome von 1,3% [86].

Im Jahre 2011 veröffentlichten Berrington de Gonzalez *et al.* eine retrospektive Studie über 647.672 Krebspatienten, welche im Zeitraum von 1973 bis 2002 diagnostiziert wurden. Es wurden die strahlentherapeutisch therapierten Patienten denen gegenüber gestellt, welche keine Radiatio erhielten, mit dem Ergebnis, dass die Entstehungsrate von Sekundärmalignomen in der strahlentherapeutisch behandelten Gruppe größer war [5]. Hier muss erwähnt werden, dass diese Daten nicht ohne weiteres auf die heutige Zeit zu übertragen sind, da früher Kobaltgeräte verwendet wur-

den mit vergleichsweise hohem Streustrahlenanteil, was dieses Ergebnis mitbeeinflusst. Weiterhin wurden hier wesentlich höhere Dosen verwendet als bei der Radiotherapie des Fersenspornes.

Eine aktuelle retrospektive Studie von Wiltink *et al.* mit insgesamt 2554 Patienten, mit einem medianen Follow-up von 13 Jahren, konnte kein zusätzliches Risiko für die Entstehung von Sekundärmalignomen finden. Gegenübergestellt wurden Patienten, die Radiotherapie erhielten einer Gruppe, welche rein chirurgisch therapiert wurde. Zwar bestand ein generell höheres Risiko für Sekundärmalignome - dieses schien allerdings unabhängig von der Therapie gewesen zu sein [94].

Initial nach Radiatio kann es zu leichten lokalen Nebenwirkungen wie Schmerzsteigerungen sowie Rötung kommen, welche allerdings nicht persistierend sind. Dies kommt auf dem Boden der lokalen pH-Erniedrigung, wie sie von Lindner *et al.* [48] und auch Zschache *et al.* [95] beschrieben werden, im Bereich der applizierten Strahlung zu Stande [55].

Im Bereich der niedrigdosierten Radiatio werden Gonadendosen von 2,25rad [50] bzw. 1 Promille der Oberflächendosis erreicht [15]. Sautter-Bihl *et al.* berichten von Werten um 1,2mSv-2,5mSv [77]. Eine Gonadenbelastung von 44mR konnten Lademann und Schuhmann nachweisen [81]. Man befindet sich somit im Bereich von diagnostischen Röntgenaufnahmen, wodurch die niedrigdosierte Strahlentherapie als risikoarm eingestuft werden kann [10, 20, 95].

Therapieoptionen:

1) Konventionelle Therapie:

Prinzipiell unterscheidet man die konventionelle von der operativen Therapie. Die konventionelle Therapie setzt sich das Ziel, die durch den Fersensporn ausgelöste sekundäre Entzündungsreaktion sowie die dadurch ausgelösten Schmerzen zu reduzieren. Hierzu werden neben orthopädischen Schuheinlagen, Entlastung des Fußes, Gewichtsreduktion, lokalen Injektionen, Kühlung, Wärmebehandlung, Lasertherapie [42], oraler Medikamenteneinnahme im Sinne von Analgetika sowie Antiphlogistika, Stoßwellentherapie, Kryo-Ultraschall [13], Taping, Dehnung und Krankengymnastik auch die Radiotherapie gerechnet.

Im Therapiebereich der lokalen Injektionen konnten Chigwanda *et al.* eine signifikante Schmerzverbesserung bei Plantarfasziitis nach einmaliger Injektion mit 80mg Depomedrol sowie 3-4ml Lidocain feststellen [9]. Ebenso konnten Gudeman *et al.* signifikante Verbesserungen aufzeigen nach iontophoretischer Applikation von Dexamethason gegenüber der Vergleichsgruppe mit iontophoretischer Natriumchloridapplikation [22]. Jedoch können lokale Steroidinjektionen zu einer Ruptur der Plantaraponeurose führen [2].

Die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) zur Behandlung des schmerzhaften Fersenspornes stellt ebenfalls eine gut untersuchte Therapieoption dar. So konnten neben Cosentino *et al.* [12] auch Abt *et al.* [1] und Hammer *et al.* [23, 24] signifikante Verbesserungen in Bezug auf die Schmerzintensität sowie die klinischen Entzündungszeichen nachweisen. Dauerhaft kann hierbei eine Schmerzfreiheit bei 68% der Patienten erreicht werden [85], wobei es bei der Art der Applikation keine Unterschiede zu geben scheint [88]. Nach Maier *et al.* stellt ein im prätherapeutischen MRT diagnostiziertes calcaneares Knochenmarksödem einen guten Prognoseparameter für das erfolgreiche Ansprechen der ESWT dar [49].

Weiterhin bietet sich die Low-Level-Laser-Therapie (LLLT) zur Behandlung des schmerzhaften Fersenspornes an, welche sich in den letzten 30 Jahren in der Therapie von Weichgewebsverletzungen sowie schmerzhaften Zuständen etabliert hat. Hierzu führten Kiritsi *et al.* 2010 eine randomisierte Doppelblindstudie zur Therapie der plantaren Fasziitis durch, welche sich allerdings nur auf eine Patientenzahl von 25 Teilnehmern bezog. Hierbei gab es zwar keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Dicke der Plantarfaszie im Vergleich zur Placebogruppe, jedoch fanden Kiritsi *et al.* einen signifikanten Unterschied bezogen auf die VAS zugunsten der Patienten, die eine LLLT erhielten [42].

Im Jahre 2012 untersuchten Reeboonlap *et al.* den Einfluss von Infrarotstrahlen auf die Schmerzreduktion bei der Therapie der Plantarfasziitis. Hierzu erhielt eine Gruppe NSAIDs sowie Dehnübungen der Achillessehne während die experimentelle Gruppe zusätzlich noch mit Infrarotstrahlen behandelt wurde. Es zeigte sich in der experimentellen Gruppe mit Infrarottherapie ein stärkerer Rückgang in der VAS nach 6 Monaten [66].

Hyland *et al.* konnten zeigen, dass das calcaneare Taping dem Dehnen der Plantaraponeurose sowie dem „sham taping“ (vergleichbar mit Placebo Taping) überle-

gen ist, wenngleich auch diese signifikante Verbesserungen in der VAS zeigten, im Vergleich zur Kontrollgruppe [36]. Das calcaneare Taping stellt somit eine direkt wirkende, kosten- und risikoarme Alternative zu den anderen konventionellen Methoden dar.

Weiterhin stellen Einlegesohlen eine sehr häufig angewandte Option dar, welche als non-invasive einfache Methode zu guten Ergebnissen führt. So konnten Landorf *et al.* in einer randomisierten Studie mit 135 Patienten zeigen, dass die Verwendung von Einlegesohlen zu einer geringeren Schmerzsymptomatik führt, wobei bei dieser Methode keine langfristigen Erfolge zu erzielen sind [45].

Die Verwendung von Splints stellt eine weitere Möglichkeit zur Therapie des schmerzhaften Fersenspornes dar. Bei 37 randomisierten Patienten mit 52 symptomatischen Fersen konnte nach 6 Monaten eine Schmerzverbesserung bei 88% der Patienten erreicht werden unabhängig davon, ob die Splinttherapie direkt oder mit einem Monat Verzögerung begonnen wurde. Zu diesem Zeitpunkt waren 36% der Patienten schmerzfrei [64].

In einer multizentrischen Studie mit 216 randomisierten Patienten wurde die lokale Dehnung (Kontrollgruppe) mit dem Einsatz von individuellen Orthesen in subtalarer Neutralstellung, Silikon-Fersenkissen, Gummi-Schuhabsatz oder Filzpolsterung verglichen. Endpunkte waren die subjektive Besserung der Beschwerden sowie der Foot-Function Index (FFI). Während sich der FFI innerhalb der Gruppen nicht signifikant unterschied, konnte bezüglich der subjektiven Besserung das beste Ergebnis in der Gruppe der Silikon-Fersenkissen erreicht werden [62].

2) Chirurgische Therapie:

Führen Maßnahmen der konservativen Therapie nicht zum gewünschten Erfolg, ist eine operative Therapie indiziert, welche als Fasziotomie oder auch Exostosektomie durchführbar ist. Generell kann zwischen offenem und endoskopischem Vorgehen unterschieden werden. Hier muss individuell abgewägt werden, welches Verfahren indiziert ist. Beim endoskopischen Verfahren steht klar die minimalinvasive Vorgehensweise im Vordergrund. Hierzu werden gute Ergebnisse berichtet [44].

Eine Studie von Sammarco *et al.* mit 870 Patienten konnte zeigen, dass letztendlich nur 3% aller Patienten mit schmerzhaftem Fersensporn eine chirurgische Therapie erhalten [76].

Jarde *et al.* berichten von 24 guten bis sehr guten Ergebnissen bei 38 Teilnehmern über einen Nachsorgezeitraum von minimal einem Jahr [37].

Nach einer weiteren Studie von Jerosch *et al.* mit 17 Patienten würden sich 13 Patienten wieder für diese Intervention entscheiden, welche gute bis exzellente Ergebnisse anhand der Ogilvie-Harris Score evaluiert haben. Für einen postchirurgischen Erfolg stellte hierbei die geringe Belastung des Fußes in der ersten Zeit nach der OP einen wichtigen prognostischen Faktor dar. Eine Überbelastung muss vermieden werden [38].

Andere Autoren beschreiben neuere chirurgische Techniken wie das Kombinieren der Exostosektomie mit einer calcanearen Bohrung, welche eine signifikante Reduktion des VAS von 83 auf 7 bei einer Zufriedenheitsrate von 85% hervorbrachte, ohne dass größere Komplikationen auftraten [14].

Auch bei Urovitz *et al.* fand sich eine Patientenzufriedenheit von über 80%. Komplikationen traten bei 2 von 55 Patienten auf und stellten sich im Sinne von Wundinfektionen dar [91].

Jedoch sollten bei chirurgischen Eingriffen auch die Komplikationen beachtet werden, welche sich neben Schmerzen, Infektionen [91] und Wundheilungsstörungen auch in Calcaneusfrakturen mit Faszien-einkerbung [34] äußern können.

II.2 Literaturübersicht

Zahlreiche Studien belegen einen positiven Effekt auf die Schmerzreduktion durch niedrigdosierte Radiatio des Fersensporns. In der Regel belaufen sich die Einzeldosen auf 0,3Gy-1Gy bei Gesamtdosen von 3Gy-6Gy. Lange Zeit galt der therapeutische Goldstandard von 6x1Gy bei einer Gesamtdosis von 6Gy. Jedoch stellt sich die Frage, ob der Effekt auf die Schmerzreduktion bei geringeren Einzeldosen <1Gy diesem Standard überlegen ist.

Aktuelle molekulare Erkenntnisse führen zu dem Schluss, dass eine Dosis im Bereich von 0,3Gy-0,7Gy der Standarddosis von 1Gy hinsichtlich der antiinflammatorischen Wirkung überlegen sein könnte [3, 19, 30-32, 46, 67-72, 74, 79].

Zu dieser These wurden bereits zahlreiche klinische Studien durchgeführt, welche Einzeldosen von 0,5Gy denen von 1Gy gegenüberstellten. Bereits 1996 beschrieben Seegenschmiedt *et al.* eine Überlegenheit der 0,5Gy Einzeldosis gegenüber Einzeldosen von 0,3Gy sowie 1Gy bezüglich der Schmerzlinderung. Nach der Therapie gaben 67-72% eine Schmerzfreiheit an [83].

Andere Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Einzeldosen von 0,5Gy und 1Gy [27, 29].

Eine aktuelle Studie von Ott *et al.* konnte dies 2013 bestätigen. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schmerzreduktion nach Radiatio bei Einzeldosen von 6x0,5Gy gegenüber 6x1Gy [59]. Auch im längeren Verlauf mit einem Median von 32 Monaten Nachbeobachtungszeit fanden Ott *et al.* keinen Unterschied zwischen den beiden Therapieschemata [60].

In der aktuellen Leitlinie der DEGRO wurde anhand dieser Ergebnisse die Empfehlung ausgesprochen bei der Radiatio des schmerzhaften Fersensporns Einzeldosen im Bereich von 0,5Gy-1Gy bei sechs Fraktionen mit insgesamt 3Gy-6Gy zu verwenden [61].

Hautmann *et al.* konnten 2014 signifikant zeigen, dass vorbehandelte Patienten auch von einer Reradiatio profitieren [25].

II.3 Eigene Fragestellung

Was den genannten Studien gemeinsam ist, ist dass beim Vergleich der Einzeldosen von 0,5Gy gegenüber 1Gy nie eine identische Gesamtdosis gewählt wurde. So wurden beispielsweise Gesamtdosen von 3Gy bei 0,5Gy Einzeldosen mit Gesamtdosen von 6Gy bei 1Gy Einzeldosen verglichen, gemäß dem Schema 6x0,5Gy versus 6x1Gy [59, 60].

Anhand der Hinweise einer Überlegenheit von Einzeldosen im Bereich von 0,5Gy auf molekularer Ebene soll diese Studie prüfen, ob eine Einzeldosis von 0,5Gy bei identischer Gesamtdosis von 6Gy einer Einzeldosis von 1Gy überlegen ist.

Hierbei wird der Parameter Schmerz anhand des Calcaneodynie Scores (CS) [75] sowie der Visuellen Analog Skala (VAS) nach 12 und 48 Wochen evaluiert.

Weiterhin wird untersucht, ob eine Reradiatio bei initial nicht gutem Ansprechen einen Benefit mit sich bringt.

III Material und Methode

III.1 Aufnahme in die Studie

Vor der Aufnahme in die Studie erfolgte eine initiale Diagnostik, welche eine standardisierte Anamnese, eine standardisierte klinisch-orthopädische Untersuchung sowie ein laterales Röntgenbild des betroffenen Fußes mit pathognomonischem Nachweis eines Fersenspornes regio Tuber calcanei mediale beinhaltete.

Führten diese Maßnahmen nicht zu einer klaren Diagnose, konnten erweiterte bildgebende Verfahren wie Sonographie, Szintigraphie oder MRT in Betracht genommen werden.

Die multizentrische Studie wurde in Kooperation mit den Universitätskliniken Mainz und Regensburg durchgeführt. Das Studiendesign war an eine vorherige Studie von Niewald *et al.* angelehnt, da deren Aufbau sich hierfür als passend gezeigt hat [57, 58]. Es wurden nur Patienten randomisiert, bei denen folgende Kriterien erfüllt waren:

Einschlusskriterien (siehe Bogen IN):

- Obligat: Klinischer Nachweis eines schmerzhaften plantaren Fersenspornes mit einer Anamnesedauer von ≥ 6 Monaten
- Obligat: Radiologischer Nachweis des Spornes (konventionelles Röntgenbild)
- Fakultativ: sonographischer, kernspintomographischer oder szintigraphischer Nachweis einer Entzündung am Ansatz der Plantaraponeurose
- Typische klinische Symptomatik: Druckdolenz am Tuber calcanei mediale
- Typische funktionelle Defizite: Einschränkung der schmerzfreien Gehstrecke
- Genügender Allgemeinzustand, d.h. Karnofsky-Index $\geq 70\%$
- Alter ≥ 40 Jahre
- Obligat: Vorliegen der schriftlichen Patienteneinwilligung zur Studienteilnahme (Bogen PA)

Ausschlusskriterien (siehe Bogen IN):

- Vorangegangene Bestrahlung im Fußbereich
- Traumata im Fußbereich (z.B. Fraktur, Sehnenruptur)
- Bestimmte Grunderkrankungen:
 - zusätzliche Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
 - periphere arterielle Verschlusskrankheit
 - schwere venöse Insuffizienz
 - manifestes Lymphödem am betroffenen Bein/Fuß
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Schwere psychische Erkrankung
- Gesetzliche Betreuung in Gesundheitsangelegenheiten durch Fremde

Es erfolgte eine mündliche sowie schriftliche Aufklärung durch den Studienleiter Prof. Dr. M. Niewald, welche durch Ausfüllen des Patientenaufklärungsbogens (PA) verifiziert wurde. Die Aufklärung umfasste folgende Themen:

- Informationen zur Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung
- Behandlungsmöglichkeiten der Erkrankung im Allgemeinen und Behandlung innerhalb der Studie
- Hintergrund der Studie (Überprüfung des speziellen Stellenwertes des neuen strahlentherapeutischen Verfahrens im Vergleich zum konventionellen strahlentherapeutischen Konzept)
- Wirkungen und Nebenwirkungen der Strahlentherapie
- Erforderliche Mitarbeit/Compliance des Patienten im Rahmen der Studie
- Datenweitergabe zur wissenschaftlichen Auswertung
- Entscheidungsfreiheit zur Teilnahme an der Studie und die jederzeit gegebene Möglichkeit, die Einwilligung ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen
- Datenschutz

Vor Therapiebeginn wurden folgende Unterlagen ausgefüllt: (*Bögen siehe Anhang*)

- Patientenaufklärung (PA)
- Patienteneinwilligung (PE)
- Patientendaten (PD, IN)
- Randomisierung (RA)
- Short Form-12 Selbst- und Fremdbeurteilung (SF-12)
- Visuelle Analog Skala (VAS)
- Calcaneodynie Score (CS)

III.2 Fallzahlplanung, Randomisierung und statistische Auswertung

Basierend auf vorangegangenen Studien von Niewald *et al.* [58] wurde eine Fallzahlplanung durchgeführt mit dem Ergebnis, dass 120 Patienten pro Therapiearm über einen Zeitraum von 48 Wochen eingeschlossen werden müssen, um mit einer Power von 80% ($\beta=0,2$) und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($\alpha=0,05$) einen Unterschied von 15% in VAS und Calcaneodynie Score zu detektieren. Hierbei wird von einer Drop-Out Rate von 10% pro Therapiearm ausgegangen.

Die Randomisierungsliste wurde im Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) am Universitätsklinikum des Saarlandes erstellt und verwaltet. Sofern für einen Patienten die Einschlusskriterien erfüllt waren (siehe III.1), wurde das Formular RA (siehe Anhang) per Fax an das Institut gesendet. Dort wurde der Patient dann entsprechend der Randomisierungsliste in einen Therapiearm (A oder B) eingetragen. Unter der Leitung von PD Dr. S. Gräber wurden die Randomisierungsbögen anschließend wieder an den Studienleiter Prof. Dr. M. Niewald gefaxt. Der Patient wurde fortan anhand der Patientenummer, der Initialen sowie des Geburtsdatums pseudoanonymisiert.

Die Dokumentation erfolgte auf den hierfür vorgesehenen Dokumentationsbögen (siehe Anhang). Beim Übertragen der Daten von den Bögen in die Datenbank erfolgte eine Plausibilitätsprüfung durch den Doktoranden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit MEDLOG (Software-Paket, Firma Parox, Münster) und SPSS Statistics (SPSS-Statistik-Software, Firma IBM, Armonk, NY, USA). Für kategoriale Variablen (demographische oder Erkrankungsdaten) wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für quantitative Variablen wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und Spannweite ermittelt.

Der Gruppenvergleich für kategoriale Variablen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fischer. Die Zielvariablen zur Schmerzbestimmung waren nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest). Der Gruppenvergleich erfolgte daher mit dem Mann-Whitney-U-Test. Als statistisch signifikant wurden P-Werte $\leq 0,05$ definiert.

Die Daten bezüglich der Lebensqualität im Rahmen der SF-12 Bögen wurden von einem weiteren Doktoranden (Dr. med. Henrik Holtmann) bearbeitet und werden im Rahmen dieser Dissertation daher nicht behandelt.

III.3 Therapieschema

Zu Beginn erfolgte ein Ausgangsbefund der zu untersuchenden Parameter als initiale Untersuchung 0 (U0). Hier wurden zunächst PE, IN, PD ausgefüllt und SF-12, CS und VAS bestimmt, um später den Therapieerfolg mit dem Ausgangsbefund vergleichen zu können. Daraufhin erfolgte die therapeutische Radiatio anhand eines der beiden Therapieschemata A oder B.

Patienten in Arm A erhielten eine Gesamtdosis von 6Gy bei Einzeldosen von 1Gy. Diese wurden zweimal wöchentlich im größtmöglichen zeitlichen Abstand (Montag und Donnerstag oder Dienstag und Freitag) appliziert. Nach 3 Wochen war die Gesamtdosis komplett. Der letzte Bestrahlungstermin diente fortan als Orientierung für die Folgeuntersuchungen. Von diesem Datum ausgehend erfolgten die Nachuntersuchungen im Abstand von 6 Wochen.

Patienten in Arm B erhielten eine äquivalente Gesamtdosis von 6Gy über einen Zeitraum von 4 Wochen bei Einzeldosen von 0,5Gy. Die Applikation erfolgte dreimal wöchentlich im größtmöglichen zeitlichen Abstand (Montag, Mittwoch und Freitag). Die letzte Applikation diente auch hier wieder als Orientierungspunkt für die Nachsorgetermine.

Nach Bestrahlungsende erfolgte die Erfassung des Radiotherapie Bogens (RT) und dann im Abstand von je 6 Wochen die Nachuntersuchungen über einen Zeitraum von insgesamt 48 Wochen. Hierbei wurde der Patient nach 6 Wochen (U1), 12 Wochen (U2), 24 Wochen (U4), 36 Wochen (U6) und 48 Wochen (U8) klinisch untersucht sowie die Parameter SF-12, VAS, CS und NW evaluiert. Jeweils zwischen diesen Nachuntersuchungen wurden nach 18 Wochen (U3), 30 Wochen (U5) und 42 Wo-

chen (U7) dem Patienten ein SF-12 sowie ein VAS Fragebogen zugesandt, um eine zusätzliche subjektive Verlaufskontrolle zu ermöglichen. Die Bögen wurden daraufhin von den Patienten wieder an die Studienleitung gesandt oder beim nächsten Nachsorgetermin persönlich mitgebracht.

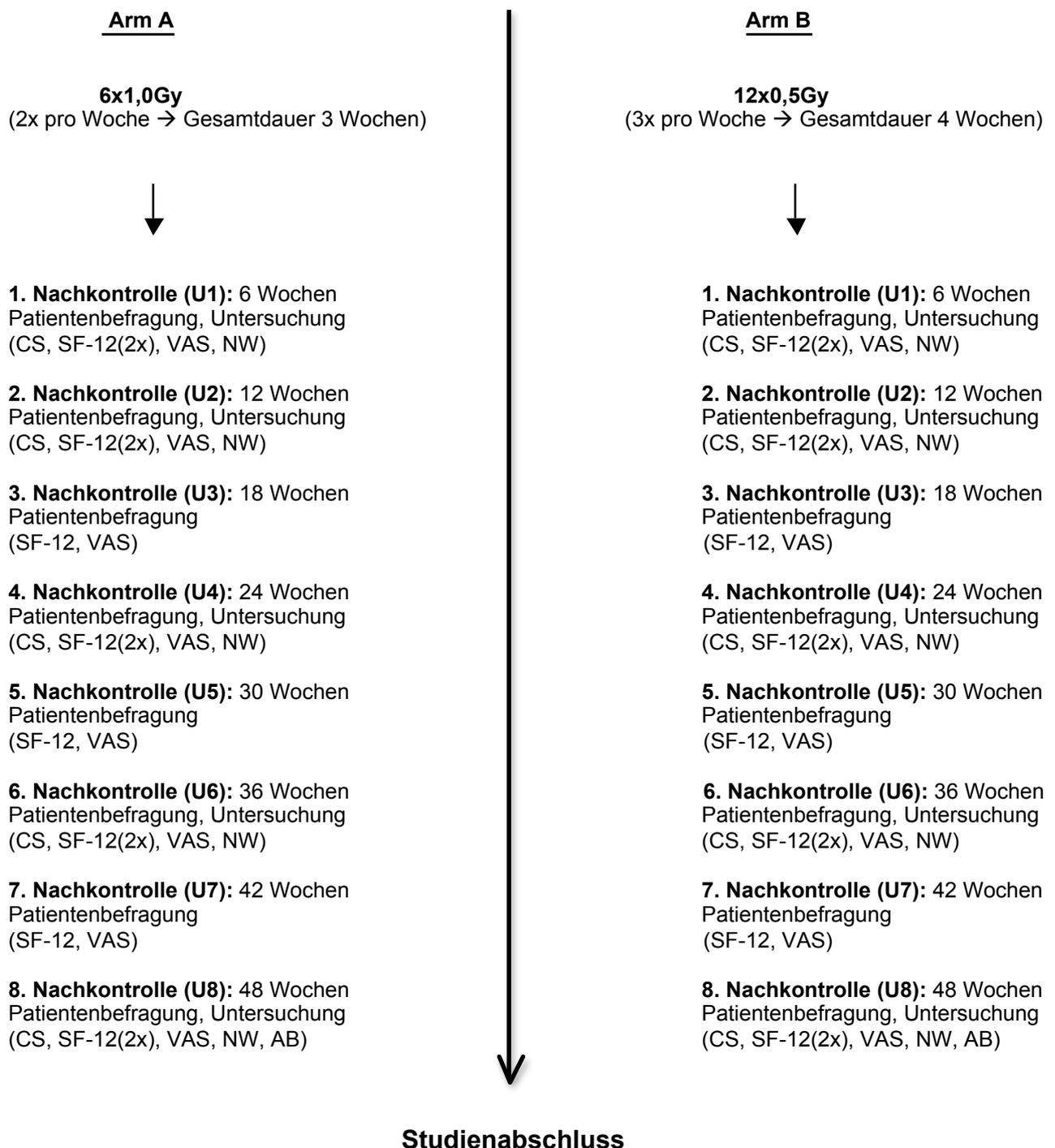
Daraus ergaben sich insgesamt 8 Dokumentationszeitpunkte im Rahmen der Nachuntersuchungen nach applizierter Radiatio.

Nach Ende des Nachbeobachtungszeitraumes von 48 Wochen wurde der Abschlussbogen (AB) ausgefüllt.

Hierdurch ergibt sich folgendes Schema: [35]

Therapieschema

Ausgangsbefund (U0): Eingangsuntersuchung und Erhebung von PE, IN, PD, SF-12 (Selbst- und Fremdbewertung), VAS, CS



Bei Nicht-Ansprechen auf die Therapie oder gar Verschlechterung der Symptomatik wurde dem Patienten nach frühestens 12 Wochen zum Termin U2, in Absprache und Beratung durch einen Arzt, eine Reradiatio mit der konventionellen Dosis von $6 \times 1 \text{ Gy}$ angeboten bzw. nach Etablierung der neuen Leitlinie der DEGRO Ende 2013 eine Dosis von $6 \times 0,5 \text{ Gy}$ (S2e Leitlinie Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen - Version 1.0). Auch diese Patienten wurden über einen Zeitraum von 48 Wochen nachuntersucht und sind gesondert in der Auswertung beschrieben.

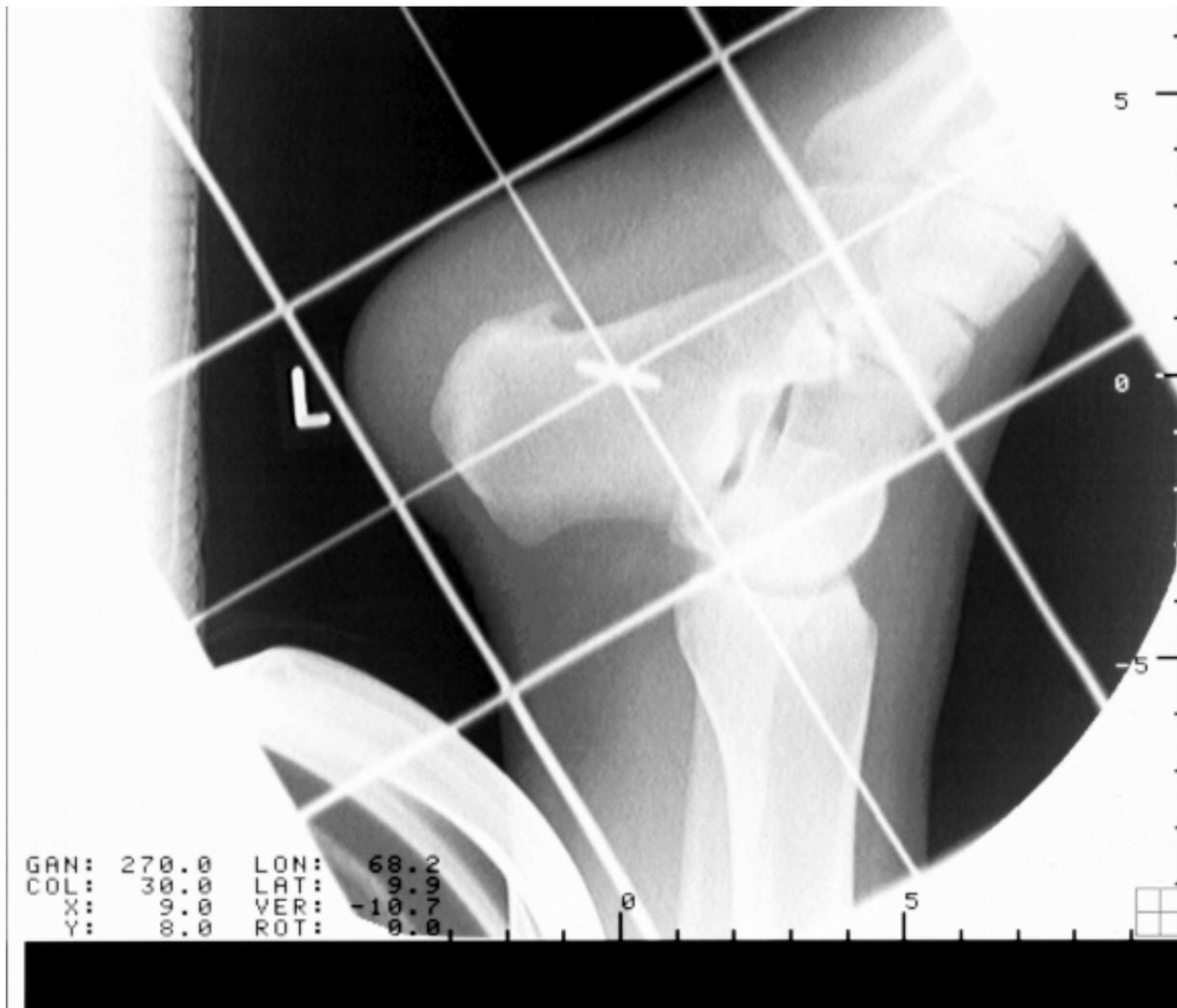
III.4 Applikation der Strahlendosis

Bereits zur Erstvorstellung wurde die betroffene Ferse vermessen. Diese Werte wurden von den Medizinphysik-Experten zur individuellen Berechnung eines Bestrahlungsplanes verwendet. Die Patienten wurden auf dem Rücken gelagert, die zu bestrahlende Ferse leicht erhöht, der andere Fuß auf der Tischplatte angewinkelt aufgestellt. Bei der Bemessung des Zielvolumens wurde darauf geachtet, dass Calcaneus und Plantaraponeurose mit ausreichendem Sicherheitssaum von 2cm umfasst wurden, sowie dass die Gonaden des Patienten außerhalb der Einstrahlrichtung des Nutzstrahlenbündels lagen. Die Feldgröße wurde hierbei dem Fuß des Patienten individuell angepasst (Abbildung 2).

Die Einstellung fand direkt am Bestrahlungsgerät statt und wurde durch den diensthabenden Oberarzt zusammen mit Medizinisch-Technischen Assistenten (MTA) vorgenommen. Mittels Verifikationsaufnahme wurde die Feldlage und Feldgröße dokumentiert.

Nach einer Kontrolle durch den Arzt erfolgte die Applikation der Strahlen mittels eines Linearbeschleunigers der Firma Siemens (Oncor® bzw. Artiste®) in seitlicher Gegenfeldertechnik. Die Photonen der Grenzenergie 6MV wurden je nach Therapiearm entweder mit 0,5Gy oder 1Gy appliziert. Die Dosispezifikation erfolgte hierbei nach ICRU58. Der Referenzpunkt lag in der Mitte der Ferse.

Abbildung 2: Therapie Simulation eines plantaren Fersensporns



Quelle: Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Homburg/Saar. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. M. Niewald.

III.5 Dokumentation

Die Dokumentation erfolgte auf den jeweiligen Dokumentationsbögen in Anwesenheit eines Doktoranden bzw. des Studienleiters. Dadurch konnten Unklarheiten des Patienten bei der Evaluation vermieden werden und gleichzeitig darauf geachtet werden, dass alle Dokumente vollständig ausgefüllt wurden. Wenn im Verlauf der Studie ein Wert nicht klar angegeben war, wurde dieser entweder im Rahmen eines telefonischen Gesprächs mit dem Patienten oder anhand der klinischen Angaben des Patienten rekonstruiert, um Datenverluste zu minimieren. Dies war jedoch nur im Einzelfall notwendig.

Zusätzlich erfolgte eine Überprüfung auf Plausibilität beim Übertragen der Daten von den Dokumentationsbögen in die zentrale Datenbank durch den Doktoranden.

Zur Erfassung der Schmerzsymptomatik wurden die VAS und der CS verwendet:

Visuelle Analog Skala (VAS):

Die VAS ist eine dimensionslose Skala welche die Werte 0 (keine Schmerzen) bis 100 (maximal vorstellbare Schmerzen) annehmen kann. Zur Erfassung von subjektiven Schmerzen hat sich diese Methode schon lange bewährt und wird auch in der Schmerzmedizin eingesetzt, um eine Objektivierung eines subjektiven Empfindens zu ermöglichen. Je nach Symptomatik setzen die Patienten eine Markierung innerhalb der Skala, welche dann als Zahlwert in die Datenbank eingegeben wird. Die VAS ist dem Anhang beigefügt.

Calcaneodynie Score (CS):

Der CS unterteilt sich in fünf Kategorien: Schmerzen, Benutzung von Hilfsmitteln, Einschränkung im Beruf, Einschränkung im Alltag/Sport und Gangbild. Jede Kategorie hat hierbei abgestufte Angaben, welche mit einem Punktwert versehen sind. Es können maximal 100 Punkte erreicht werden (Schmerzfreiheit, keine Einschränkungen oder Hilfsmittel). Die Einzelscores jeder Kategorie werden summiert und ergeben den Summenscore. Der CS ermöglicht neben der Schmerzerfassung auch noch eine Aussage hinsichtlich der funktionellen Einschränkung durch den Fersensporn. Er ist im Anhang einsehbar.

IV Ergebnisse

Insgesamt wurden 127 Patienten randomisiert. Hierbei wurden 5 Patienten in Mainz, 11 Patienten in Regensburg sowie 111 Patienten in Homburg therapiert. Neun Patienten mussten nach der Randomisierung wieder aus der Studie ausgeschlossen werden aufgrund von falscher Dosierung im Rahmen der Randomisierung oder der Rücknahme der Einwilligung in die Studie, sodass letztendlich 118 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Bei einem Patienten lagen hierbei keine verwertbaren Daten vor. Der erste Patient wurde am 26.03.2013 bestrahlt. Der letzte Patient begann seine Bestrahlung am 12.11.2014. Insgesamt erhielten gruppenübergreifend 28 Patienten eine Reradiatio. In Arm A (Standarddosis) war ein Kollektiv von 59 Patienten randomisiert - in Arm B (Experimentelle Dosis) ein Kollektiv von 58 Patienten. Die Studie musste aus ethischen Gründen, welche im Rahmen der Diskussion noch detailliert geschildert werden, vorzeitig beendet werden. Dadurch konnte das angedachte Kollektiv von 120 Patienten pro Therapiearm nicht erreicht werden.

IV.1 Vergleich der Patientengruppen

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug in Arm A 56,1 Jahre und in Arm B 58,1 Jahre ($p=0,207$). Hinsichtlich der Lokalisation des Fersenspornes fanden sich in Arm A 58 Patienten mit plantarem Fersensporn sowie 1 Patient mit einem doppelten Sporn, welcher sowohl plantar als auch dorsal auftrat. In Arm B fanden sich 54 Fersensporne plantar sowie 4 Fersensporne plantar und dorsal ($p=0,350$). Die durchschnittliche Anamnesedauer lag in Arm A bei 16,5 Monaten und in Arm B bei 16,7 Monaten ($p=0,882$). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fanden sich nur bezüglich der Schmerzlokalisierung ($p=0,004$). Hinsichtlich der Schmerzausstrahlung sowie dem Beginn der Schmerzen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Ebenfalls fanden sich in Bezug auf die Auswirkungen der Schmerzen auf Beruf, Freizeit und Sport keine signifikanten Differenzen. Bezüglich der Vorbehandlungen waren beide Gruppen vergleichbar und ohne signifikanten Unterschied. Nähere Details sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Ergebnisse

Tabelle 1: Vergleich der Patientengruppen

<i>Item</i>	<i>Arm A: 6x1Gy</i> <i>(n=59)</i>	<i>Arm B: 12x0,5Gy</i> <i>(n=58)</i>	<i>p</i>
Durchschnittsalter (Jahre)	56,1	58,1	0,207 (t-Test)
Standardabweichung	9,2	8,7	
Lokalisation des Sporns			0,350
Plantar	58 (98%)	54 (93%)	
Plantar und dorsal	1 (2%)	4 (7%)	
Mittlere Anamnese-dauer (Monate)	16,5	16,7	0,882
Standardabweichung	21,2	23,2	
Schmerzlokalisierung			0,004
Rechts = links	0 (0%)	5 (7%)	
Rechts > links	5 (8%)	2 (3%)	
Links > rechts	9 (16%)	1 (2%)	
Nur rechts	26 (44%)	22 (38%)	
Nur links	19 (32%)	29 (50%)	
Ausstrahlung			0,979
keine	21 (36%)	20 (34%)	
Wade	15 (25%)	17 (29%)	
Fußsohle	16 (27%)	15 (26%)	
beides	7 (12%)	6 (11%)	
Schmerzbeginn			>0,999
unbekannt	2 (3%)	1 (2%)	
plötzlich	23 (39%)	24 (41%)	
schleichend	34 (58%)	33 (57%)	

Ergebnisse

Auswirkungen auf Beruf/Freizeit				
keine	0 (0%)	3 (5%)		
Freizeit	4 (7%)	7 (12%)		
Beruf	3 (5%)	1 (2%)		
beides	52 (88%)	47 (81%)		0,165
Auswirkungen auf Beruf				
arbeitsfähig	49 (83%)	52 (90%)		
nicht arbeitsfähig	7 (12%)	2 (3%)		
keine Arbeitstätigkeit	3 (5%)	4 (7%)		0,258
Auswirkungen auf Sport				
uneingeschränkt	1 (2%)	3 (5%)		
eingeschränkt	40 (68%)	37 (64%)		
nicht möglich	16 (27%)	17 (29%)		
keine sportlichen Aktivitäten	2 (3%)	1 (3%)		0,722
Vorbehandlungen				
Kälte/Hitze	7 (12%)	3 (5%)		0,322
Ultraschall	8 (14%)	15 (26%)		0,108
Mikrowellen	1 (2%)	1 (2%)		>0,999
Medikamente (oral)	36 (61%)	39 (67%)		0,564
Injektionen	19 (32%)	23 (40%)		0,444
Locheinlagen	56 (95%)	55 (95%)		>0,999
Sonst. Polsterkissen	4 (7%)	4 (7%)		>0,999
Operation	1 (2%)	1 (2%)		>0,999
<i>(Mehrfachantworten möglich)</i>				

Ergebnisse

Vor der Bestrahlung wurden als Ausgangspunkt für die Auswertung die initialen Schmerzparameter erhoben. In der VAS zeigten sich hierzu keine signifikanten Unterschiede zwischen Arm A gegenüber Arm B ($p=0,069$). Im CS zeigten sich Unterschiede bezüglich des CS von 41,9 in Arm A gegenüber 47,5 in Arm B ($p=0,002$). Dadurch ergab sich eine etwas schlechtere Ausgangssituation hinsichtlich der Schmerzsymptomatik in Arm A. Nähere Details hierzu sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Schmerzparameter vor der Therapie

<i>Item</i>	<i>Wert</i>	<i>Arm A (n=54)</i>	<i>Arm B (n=53)</i>	<i>p</i>
VAS	Mittelwert	71,8	67,2	0,069
	SD	13,9	13,2	
	Minimum	40	25	
	Maximum	100	90	
	p			
CS	Mittelwert	41,9	47,5	0,002
	SD	10,1	8,7	
	Minimum	14	23	
	Maximum	62	68	
	p			

VAS = Visuelle Analog Skala, CS = Calcaneodynie Score, SD = Standardabweichung

IV.2 Ergebnisse nach 12 Wochen

Zwölf Wochen nach Abschluss der Therapie wurden die Werte reevaluiert. In der VAS ergaben sich ein Rückgang der Beschwerden um 42,3 in Arm A sowie ein Rückgang um 44,4 in Arm B. Zwischen den Gruppen gab es hierbei keine signifikanten Unterschiede ($p=0,778$). Der CS nahm in Arm A um 28,0 und in Arm B um 28,4 zu. Auch hier konnten keine Signifikanzen zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,779$). Es traten keine nennenswerten Nebenwirkungen im Rahmen der Bestrahlung auf. Weitere Details sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Schmerzparameter nach 12 Wochen

<i>Item</i>	<i>Wert</i>	<i>Arm A (n=54)</i>	<i>Arm B (n=53)</i>	<i>p</i>
VAS(12) – VAS(0)	Mittelwert	-42,3	-44,4	0,778
	SD	27,4	22,8	
	Minimum	-90	-90	
	Maximum	20	0	
	p			
CS(12) – CS(0)	Mittelwert	28,0	28,4	0,779
	SD	21,9	20,5	
	Minimum	-16	-22	
	Maximum	68	65	
	p			

VAS (0), CS (0) = Werte vor der Therapie

VAS (12), CS (12) = Werte 12 Wochen nach Therapieabschluss

VAS: Linear, 0 = keine Schmerzen, 100 = maximal vorstellbarer Schmerz; Verbesserung = negative Differenz, Verschlechterung = positive Differenz

CS: Linear, Summenscore basierend auf den Einzelscores aus Schmerzen, Benutzung von Hilfsmitteln, Einschränkung im Beruf, Einschränkung im Alltag/Sport und Gangbild; 0 = maximaler Schmerz und Einschränkung, 100 = keine Schmerzen und keine Einschränkungen; Verbesserung = positive Differenz, Verschlechterung = negative Differenz

SD = Standardabweichung

IV.3 Ergebnisse nach 48 Wochen

Zum Zeitpunkt U8 (48 Wochen nach Therapieende) lagen noch vollständige Daten von 101 Patienten vor, welche sich auf 52 Patienten in Arm A und 49 Patienten im experimentellen Arm B verteilten. Hinsichtlich der VAS zeigten sich ein Rückgang der Schmerzsymptomatik zum Ausgangsbefund um 59,4 in der Standardgruppe Arm A und 61,6 in Arm B ($p=1,0$). Der CS steigerte sich um 40,1 in Arm A und um 40,4 in Arm B ($p=0,679$). Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich im Hinblick auf die Schmerzreduktion keine signifikanten Unterschiede. Details hierzu sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Schmerzparameter nach 48 Wochen

<i>Item</i>	<i>Wert</i>	<i>Arm A</i>	<i>Arm B</i>	<i>p</i>
VAS(48) – VAS(0)	n	52	49	1,0
	Mittelwert	-59,4	-61,6	
	SD	24,2	19,1	
	Minimum	-90	-90	
	Maximum	10	,00	
	p			
CS(48) – CS(0)	n	51	49	0,679
	Mittelwert	40,1	40,4	
	SD	22,0	14,9	
	Minimum	-16	-10	
	Maximum	81	65	
	p			

VAS (0), CS (0) = Werte vor der Therapie

VAS (48), CS (48) = Werte 48 Wochen nach Therapieabschluss

VAS: Linear, 0 = keine Schmerzen, 100 = maximal vorstellbarer Schmerz; Verbesserung = negative Differenz, Verschlechterung = positive Differenz

CS: Linear, Summenscore basierend auf den Einzelscores aus Schmerzen, Benutzung von Hilfsmitteln, Einschränkung im Beruf, Einschränkung im Alltag/Sport und Gangbild; 0 = maximaler Schmerz und Einschränkung, 100 = keine Schmerzen und keine Einschränkungen; Verbesserung = positive Differenz Verschlechterung = negative Differenz

SD = Standardabweichung

IV.4 Schmerzreduktion nach 12 Wochen bis 48 Wochen nach Therapie

Betrachtet man wie sich die Symptomatik nach den ersten 12 Wochen zu den Enddaten nach 48 Wochen entwickelt, findet man eine weitere Verbesserung hinsichtlich der Schmerzsymptomatik. Die VAS reduzierte sich in Arm A nochmals um 14,8 und in Arm B um 16,6. Zwischen den Gruppen besteht hierbei kein signifikanter Unterschied ($p=0,744$). Auch im CS zeigte sich eine weitere Verbesserung um 11,0 im Standardarm A sowie 11,1 im experimentellen Arm B ($p=0,931$). Es fand sich keine Signifikanz zwischen den Gruppen. Details sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Weitere Schmerzreduktion nach 12 Wochen bis 48 Wochen nach Therapie

<i>Item</i>	<i>Wert</i>	<i>Arm A</i>	<i>Arm B</i>	<i>p</i>
VAS(48) – VAS(12)	n	50	48	0,744
	Mittelwert	-14,8	-16,6	
	SD	25,5	24,5	
	Minimum	-90	-70	
	Maximum	50	70	
	p			
CS(48) – CS(12)	n	49	48	0,931
	Mittelwert	11,0	11,1	
	SD	21,2	20,2	
	Minimum	-40	-55	
	Maximum	58	67	
	p			

VAS (12), CS (12) = Werte 12 Wochen nach Therapieabschluss

VAS (48), CS (48) = Werte 48 Wochen nach Therapieabschluss

VAS: Linear, 0 = keine Schmerzen, 100 = maximal vorstellbarer Schmerz; Verbesserung = negative Differenz, Verschlechterung = positive Differenz

CS: Linear, Summenscore basierend auf den Einzelscores aus Schmerzen, Benutzung von Hilfsmitteln, Einschränkung im Beruf, Einschränkung im Alltag/Sport und Gangbild; 0 = maximaler Schmerz und Einschränkung, 100 = keine Schmerzen und keine Einschränkungen; Verbesserung = positive Differenz Verschlechterung = negative Differenz

SD = Standardabweichung

IV.5 Ergebnisse bei Reradiatio nach 48 Wochen

Insgesamt erhielten 28 Patienten eine Reradiatio was einem Anteil von 23,7% aller Patienten entspricht. Hiervon waren 15 Patienten dem Standardarm A zugeordnet sowie 13 Patienten dem experimentellen Arm B. Zum Untersuchungszeitpunkt 48 Wochen nach Therapie lagen vollständige Daten von 24 Patienten mit Reradiatio vor. Patienten, die eine Reradiatio erhielten, profitierten im Gesamt Outcome nach 48 Wochen nicht signifikant hinsichtlich der Schmerzsymptomatik gegenüber der Gruppe, welche keine zweite Bestrahlung erhielt. Die VAS verbesserte sich in der Gruppe der Reradiatio um 56,5 im Vergleich zu 61,5 in der Gruppe, welche keine Reradiatio erhielt ($p=0,597$). Bezüglich des CS ergab sich in der Reradiatio Gruppe eine Verbesserung von 33,7 wohingegen sich eine Verbesserung von 42,2 in der Gruppe ohne Reradiatio ergab. Auch hier zeigte sich keine signifikante Differenz ($p=0,175$). Nähere Details sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 6: Schmerzparameter bei Reradiatio nach 48 Wochen

<i>Item</i>	<i>Wert</i>	<i>Keine Reradiatio</i>	<i>Reradiatio</i>	<i>p</i>
VAS(48) – VAS(0)	n	78	24	0,597
	Mittelwert	-61,5	-56,5	
	SD	19,9	26,9	
	Minimum	-90	-90	
	Maximum	10	,00	
	p			
CS(48) – VAS(0)	n	78	23	0,175
	Mittelwert	42,2	33,7	
	SD	17,1	22,6	
	Minimum	-13	-16	
	Maximum	81	63	
	p			

VAS (0), CS (0) = Werte vor der Therapie

VAS (48), CS (48) = Werte 48 Wochen nach Therapieabschluss

VAS: Linear, 0 = keine Schmerzen, 100 = maximal vorstellbarer Schmerz; Verbesserung = negative Differenz, Verschlechterung = positive Differenz

CS: Linear, Summenscore basierend auf den Einzelscores aus Schmerzen, Benutzung von Hilfsmitteln, Einschränkung im Beruf, Einschränkung im Alltag/Sport und Gangbild; 0 = maximaler Schmerz und Einschränkung, 100 = keine Schmerzen und keine Einschränkungen; Verbesserung = positive Differenz Verschlechterung = negative Differenz

SD = Standardabweichung

IV.6 Ergebnisse bei Reradiatio nach 12 Wochen bis 48 Wochen nach Therapie

Im Folgenden sind die Veränderungen bei Reradiatio geschildert vom Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapie (U2) bis zur Endanalyse nach 48 Wochen (U8).

Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Schmerzsymptomatik sowohl in der VAS wie auch dem CS. In der Gruppe der Patienten, welche eine Reradiatio aufgrund nicht ausreichender Schmerzreduktion nach der primären Therapie erhielten, zeigte sich eine Verbesserung der VAS um 28,5 im Vergleich zu 11,6 in der Gruppe ohne Reradiatio ($p=0,000$). Beim CS zeigte sich in der Gruppe der Reradiatio eine Verbesserung von 24,3 im Vergleich zu 7,0 in der Gruppe ohne Reradiatio ($p=0,000$). Hierzu sind weitere Details in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Weitere Schmerzreduktion bei Reradiatio nach 12 Wochen bis 48 Wochen nach Therapie

<i>Item</i>	<i>Wert</i>	<i>Keine Reradiatio</i>	<i>Reradiatio</i>	<i>p</i>
VAS(48) – VAS(12)	n	76	23	0,000
	Mittelwert	-11,6	-28,5	
	SD	22,2	28,6	
	Minimum	-90	-70	
	Maximum	50	70	
	p			
CS(48) – CS(12)	n	74	23	0,000
	Mittelwert	7,0	24,3	
	SD	16,8	26,0	
	Minimum	-40	-55	
	Maximum	50	67	
	p			

VAS (12), CS (12) = Werte 12 Wochen nach Therapieabschluss

VAS (48), CS (48) = Werte 48 Wochen nach Therapieabschluss

VAS: Linear, 0 = keine Schmerzen, 100 = maximal vorstellbarer Schmerz; Verbesserung = negative Differenz, Verschlechterung = positive Differenz

CS: Linear, Summenscore basierend auf den Einzelscores aus Schmerzen, Benutzung von Hilfsmitteln, Einschränkung im Beruf, Einschränkung im Alltag/Sport und Gangbild; 0 = maximaler Schmerz und Einschränkung, 100 = keine Schmerzen und keine Einschränkungen; Verbesserung = positive Differenz Verschlechterung = negative Differenz

SD = Standardabweichung

V Diskussion

V.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ziel der Studie war es aufgrund vorhandener molekularbiologischer Daten [3, 19, 30-32, 46, 67-72, 74, 79] zu überprüfen, ob geringere Einzeldosen von 0,5Gy dem bisherigen Standard von 1Gy überlegen sind bezüglich der Schmerzreduktion unter Beibehaltung einer äquivalenten Gesamtdosis von 6Gy. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass weder 12 Wochen noch 48 Wochen nach Therapieende eine Dosis von 0,5Gy dem Standard von 1Gy überlegen war. Beide Schemata waren vom Outcome vergleichbar. Wenn nach einem initialen schlechten Ansprechen der primären Radiatio eine Reradiatio nach 12 Wochen in Höhe von 6x1Gy oder 6x0,5Gy appliziert wurde, konnte dennoch eine gute Schmerzreduktion erreicht werden, welche vom Gesamtausmaß dem der Patienten entsprach, welche bereits in der primären Radiatio gut auf die Therapie ansprachen. Daraus lässt sich die Empfehlung aussprechen Patienten, welche bei der ersten Radiatio nicht adäquat ansprechen, eine Reradiatio nach 12 Wochen anzubieten, da ein weiterer Benefit zu erwarten ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in diesem Kollektiv eine Fraktionierung in eine geringere Einzeldosis von 12x0,5Gy keinen Vorteil erbrachte gegenüber der Standardtherapie von 6x1Gy.

V.2 Bewertung von Material und Methode

Das ursprünglich angedachte Patientenkollektiv von 240 Patienten (120 pro Arm) konnte nicht erreicht werden. Ausschlaggebend hierfür waren die Ergebnisse von Ott *et al.*, welche im Jahre 2013, das heißt während der Rekrutierungsphase der Patienten dieser Studie publiziert wurden. Hierbei stellte sich heraus, dass es keinen signifikanten Unterschied gibt, bezogen auf die Schmerzreduktion, bei Dosen von 0,5Gy (Gesamtdosis 3Gy) gegenüber Dosen von 1Gy (Gesamtdosis 6Gy), appliziert in 6 Fraktionen bei gleichem Applikationsschema von zwei Fraktionen pro Woche [59]. Dies führte 2013 zur Bevorzugung einer Einzeldosis von 0,5Gy bei zwei Fraktionen pro Woche im Rahmen der deutschen Leitlinie zur Bestrahlung des Fersensporns

von Seiten der DEGRO (S2e Leitlinie Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen - Version 1.0). 2015 wurde diese publiziert [61].

Gemäß dem ALARA Prinzip („keep the dose as low as reasonably achievable“) war es fortan nicht mehr ethisch vertretbar weitere Patienten zu rekrutieren und einer Gesamtdosis von 6Gy (6x1Gy) auszusetzen. Zu diesem Zeitpunkt wurde die weitere Rekrutierung eingestellt. Die bis dahin randomisierten Patienten wurden weiter nachuntersucht. Daher konnte im Rahmen dieser Studie nur ein Patientenkollektiv von insgesamt 127 Patienten erreicht werden.

Das Kollektiv der beiden Therapiearme unterschied sich bezüglich der Schmerzlokalisierung und des CS vor der Therapie. Leider sind aus unterschiedlichen Gründen wie falscher Dosisapplikation, unvollständiger Daten oder Rückzug der Einwilligung in die Studie letztendlich nur 117 Patienten in die Auswertung eingeflossen. Ein größeres Kollektiv wäre wünschenswert gewesen für eine bessere Aussagekraft der Studie.

Weiterhin sind gewisse Störvariablen vorhanden, deren Einfluss auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden können. Hierzu zählen z.B. interferierende Maßnahmen wie die Einnahme von Medikamenten zur Analgesie und Antiinflammation, welche nicht fest begrenzt und auch nicht erfasst wurden. Des Weiteren kann auch die individuelle psychosoziale Belastung des Patienten Einfluss auf die individuelle Schmerzwahrnehmung am jeweiligen Tag der Datenerhebung genommen haben. Zumindest subjektiv konnte dieser Eindruck im Gespräch mit dem Patienten gelegentlich entstehen.

Die Studie wurde randomisiert, kontrolliert und multizentrisch durchgeführt. Eine Verblindung war jedoch weder möglich noch ethisch vertretbar, in Anbetracht der Verwendung von Linearbeschleunigern sowie vorliegenden Schmerzen und Leidensdruck der Patienten. Auch wenn die applizierte Einzeldosis dem Patienten nicht bekannt war, konnten durch die Anzahl der Einzelapplikationen von 6x1Gy und 12x0,5Gy Rückschlüsse auf den Therapiearm gezogen werden.

Weiterhin ist es möglich, dass die Angabe der Schmerzsymptomatik in der VAS bzw. dem CS stark den akuten Zustand in diesem Moment widerspiegelte, statt den generellen Verlauf der letzten Tage und Wochen wiederzugeben. Da die Schmerzsymptomatik nur alle 6 Wochen evaluiert wurde, spiegelte diese eher eine Momentaufnahme der Schmerzintensität wieder. Hier wäre ein engeres Monitoring der Schmerzsymptomatik im Sinne von häufigeren Evaluationen der Patienten sinnvoll

gewesen, um den generellen Trend zu erfassen und ggf. Mittelwerte aus den letzten Tagen und Wochen bilden zu können.

Allgemein gilt die VAS als etabliertes Instrument bei der Erfassung subjektiver Schmerzwahrnehmungen, welche wiederholt angewandt einen guten Überblick über den Verlauf der Schmerzen bietet. Jedoch kann von ihr nicht auf die funktionelle Beeinträchtigung geschlossen werden.

Mit dem CS kann der Krankheitsverlauf und die funktionelle Einschränkung durch den Fersensporn in Bezug auf die Schmerzintensität evaluiert werden. Beide Scores liefern subjektive Werte des Patienten. In der Summe kann mit beiden Fragebögen zusammen ein umfassendes Gesamtbild zum Schmerzverlauf und der funktionellen Einschränkung erstellt werden.

Wenn Patienten zu einem der Nachsorgetermine nicht persönlich erscheinen konnten, wurden postalisch die Scores evaluiert oder telefonisch nachgefragt, um eine möglichst gute Datenbasis zu erhalten. Leider kam es dennoch im Einzelfall vor, dass Daten unvollständig vorhanden waren. Diese Daten wurden dann an Hand der Angaben des Patienten im Gespräch bzw. dessen sonstigen klinischen Angaben im Rahmen dieser Studie aus den Nachsorgeterminen rekonstruiert, wodurch gewisse Ungenauigkeiten nicht ausgeschlossen werden können.

V.3 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

Hinsichtlich der Schmerzreduktion konnte mit dieser Studie keine Überlegenheit einer niedrigeren Einzeldosis von 0,5Gy gegenüber 1Gy bei identischer Gesamtdosis von 6Gy gefunden werden. Bereits 2007 zeigten Heyd *et al.* in einer prospektiven randomisierten Studie mit 130 Patienten, dass sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Schmerzreduktion bei der Applikation von 6x0,5Gy versus 6x1Gy finden. Schon hier gab es die Empfehlung die Gesamtdosis auf 3Gy zu beschränken [27]. Im Jahre 2013 wurde von Ott *et al.* in einer größer angelegten Studie mit 457 Patienten dieser Vergleich aufgegriffen und erneut mit dem Ergebnis publiziert, dass es keine signifikanten Unterschiede gibt hinsichtlich der Schmerzreduktion bei 6x0,5Gy versus 6x1Gy [59]. Im darauf folgenden Jahr (2014) wurde die Studie mit einem längeren Follow-up publiziert mit dem gleichen Ergebnis [60]. Hildebrandt *et al.* zeigten bei der Therapie der Arthritis von Ratten keinen größeren Benefit von 5x0,5Gy gegenüber 5x1Gy [29].

Da diese Studien jedoch nie eine identische Gesamtdosis verglichen haben und aus den molekularbiologischen *in vitro* Studien klare Hinweise einer Überlegenheit von Dosen um 0,5Gy gegenüber 1Gy hervorgehen, stellte sich die Frage, ob ein zusätzlicher Benefit entsteht, wenn die gleiche Gesamtdosis von 6Gy in einem Schema mit mehr Fraktionen und geringerer Einzeldosis appliziert wird.

Weitere Hinweise für eine Überlegenheit von 0,5Gy zeigten sich bereits bei einer klinischen Studie von Seegenschmiedt *et al.* aus dem Jahre 1996. Hierbei zeigte die Gruppe mit 10x0,5Gy (Gesamtdosis 5Gy) das beste Ansprechen auf die Schmerzreduktion gegenüber den Gruppen von 10x0,3Gy (Gesamtdosis 3Gy) oder 12x1Gy (Gesamtdosis 12Gy, aufgeteilt in zwei Blöcke à 6x1Gy im Abstand von 6 Wochen) [83]. Dies konnte mit dieser Studie nicht bestätigt werden, wobei unsere Gruppe mit 0,5Gy eine Gesamtdosis von 6Gy erhielt im Gegensatz zu den bei Seegenschmiedt *et al.* verwendeten 5Gy. Die Vergleichsgruppe im Therapiearm mit Einzeldosen von 1Gy erhielt damals insgesamt 12Gy und war dennoch unterlegen, wohingegen sich in unserer Studie die Gruppe mit 6x1Gy als gleichwertig darstellte.

Aus der nun durchgeführten Studie geht hervor, dass auch eine Erweiterung der von Ott *et al.* untersuchten 6x0,5Gy mit einer Gesamtdosis von 3Gy [59, 60] auf eine identische Gesamtdosis von 6Gy, keinen weiteren Benefit mit sich bringt in Bezug auf die Schmerzreduktion. Dadurch wird anhand des ALARA Prinzips in Kombination mit den publizierten Daten von Ott *et al.* [59, 60] sowie Heyd *et al.* [27] die aktuelle Leitlinie der DEGRO [61] klar unterstützt, bei der Therapie des Fersenspornes ein Fraktionierungsschema von 6x0,5Gy mit einer Gesamtdosis von 3Gy zu verwenden.

Unklar ist jedoch, wie es zu den Diskrepanzen zu den molekularbiologischen *in vitro* Studien kommt, welche klare Hinweise geben auf eine Überlegenheit von geringeren Dosen um 0,5Gy gegenüber höheren Dosen um 1Gy. Hier sind weitere Studien notwendig, um den Transfer der Daten auf die klinische Praxis besser verstehen zu können.

Viele Studien zeigen eine gute Wirksamkeit der niedrig dosierten Strahlentherapie. Eine Schmerzreduktion kann in 65-100% der Patienten erreicht werden [55]. Dennoch wird ein gewisser Placeboeffekt der Strahlentherapie nach wie vor diskutiert. Goldi *et al.* publizierten 1970 in einer Doppelblindstudie einen Schmerzurückgang nach Radiotherapie bei 60% der Patienten in der Placebo Gruppe wie auch der tatsächlich bestrahlten Gruppe [21]. Dies führte zu Zweifeln an der therapeutischen

Wirksamkeit der Strahlentherapie. Allerdings fehlten in der Studie klar definierte Endpunkte sowie ein Abwarten von Spontanremissionen vor der Bestrahlung. Die Therapie erfolgte zudem im Akutstadium der Erkrankung.

Niewald *et al.* veröffentlichten 2012 eine Studie, welche eine sehr geringe Dosis von $6 \times 0,1 \text{ Gy}$, welche sich einer Placebodosis annähert, der damaligen Standarddosis von $6 \times 1 \text{ Gy}$ gegenüberstellte. Hier konnte signifikant der Nachweis erbracht werden, dass eine Überlegenheit der Standarddosis gegenüber der sehr geringen „Placebodosis“ vorliegt [58].

Weitere verblindete Studien, welche eine therapeutische Dosis einer reinen Placebodosis gegenüberstellen sind aus ethischen Gründen bei vorliegender Schmerzsymptomatik problematisch. Daher wird ein gewisser Placebo Effekt auch weiterhin diskutiert werden müssen.

V.4 Ausblick

Noch immer stellt sich die Frage nach der optimalen Dosierung und dem optimalen Fraktionierungsschema bei der Therapie des schmerzhaften Fersenspornes. Weitere randomisierte Studien alternativer Fraktionierungsschemata mit der zur Zeit empfohlenen Gesamtdosis von 3 Gy à $6 \times 0,5 \text{ Gy}$ [59-61] sind notwendig, um die optimale Dosierung zu bestimmen. Ebenso stellt sich die Frage, in wie fern sich diese Ergebnisse auf andere Krankheitsbilder (Arthrose, Epicondylitis, Achillodynie) übertragen lassen.

Der Grund der fehlenden Transposition der molekularbiologischen Ergebnisse überlegener antiinflammatorischer Effekte im low-dose Bereich um $0,5 \text{ Gy}$ gegenüber 1 Gy ist unklar. Weitere Studien zur Klärung dieses Sachverhaltes sind notwendig, wie auch die kritische Beurteilung dieser Studien im Hinblick auf den klinischen Effekt.

Interessant ist die Frage, wie sich das Outcome der Schmerzreduktion der strahlentherapeutischen Therapie des Fersenspornes im Vergleich zu alternativen Behandlungsmethoden wie Stoßwellentherapie, Injektionstherapie oder auch Chirurgie verhält. Dadurch könnten ggf. klare Empfehlungen für ein koordiniertes, therapeutisches Vorgehen aufgestellt werden. Vergleichende randomisierte Studien unterschiedlicher Therapieverfahren könnten hier hilfreich sein.

Ungeklärt ist wie sich das Risiko der Strahlentherapie in Bezug auf die Entstehung von Sekundärmalignomen verhält. Hierzu ist eine Studie der DEGRO in Kooperation

mit der GCDGB (German Cooperative Group on the Radiotherapy for Benign Diseases) geplant, welche das Langzeitüberleben von Patienten mit strahlentherapeutisch therapierten benignen Erkrankungen dem Langzeitüberleben der Allgemeinbevölkerung gegenüberstellt. Dies könnte weitere Hinweise zur Beantwortung dieser Frage liefern. Relevant scheint dies vor allem für junge Patienten zu sein, welche durch ihre relativ längere Lebenserwartung ein höheres Risiko für die Entstehung von Sekundärmalignomen haben als alte Patienten mit einer geringeren „Restlebenszeit“. Generell sollte diesbezüglich dieses Risiko vor der Therapie abgewogen und mit dem Patienten besprochen werden.

V.5 Schlussfolgerung

Mit dieser Studie konnte erneut die Wirksamkeit der Strahlentherapie bei der Behandlung des schmerzhaften Fersenspornes gezeigt werden. Diese Therapie zeigt bei gutem Ansprechen ein geringes Nebenwirkungsprofil. Es zeigten sich keine chronischen Nebenwirkungen in dieser Studie. Aus ethischen Gründen, bedingt durch die Ergebnisse von Ott *et al.* [59, 60], musste die Rekrutierung von Studienpatienten bei einer Gesamtzahl von 127 Patienten gestoppt werden, wodurch das gewünschte Studienkollektiv nicht erreicht werden konnte. Die molekularbiologischen Ergebnisse [3, 19, 30-32, 46, 67-72, 74, 79], welche eine Überlegenheit von Einzeldosen im Bereich von 0,5Gy-0,7Gy zeigten, konnten in dieser Studie aus noch unbekanntem Gründen nicht auf die klinische Anwendung übertragen werden. Eine Fraktionierung auf Einzeldosen von 0,5Gy scheint bei identischen Gesamtdosen von 6Gy keinen Benefit bezüglich der Schmerzreduktion zu erzielen im Vergleich zu Dosen von 6x1Gy. Die VAS und der CS stellten sich hierbei als passende Instrumente zur Erfassung des subjektiven Schmerzempfindens heraus.

Weitere randomisierte Studien alternativer Fraktionierungsschemata mit Gesamtdosen um 3Gy sind notwendig, um das ideale Fraktionierungsschema zu bestimmen.

VI Literaturverzeichnis

1. Abt, T., W. Hopfenmuller, and H. Mellerowicz, [*Shock wave therapy for recalcitrant plantar fasciitis with heel spur: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study*]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 2002. **140**(5): p. 548-54.
2. Acevedo, J.I. and J.L. Beskin, *Complications of plantar fascia rupture associated with corticosteroid injection*. *Foot Ankle Int*, 1998. **19**(2): p. 91-7.
3. Arenas, M., et al., *Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic inflammation in mice*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. **66**(2): p. 560-7.
4. Basche, S., W. Drescher, and K. Mohr, [*Results of x-ray therapy of calcaneal spur (author's transl)*]. *Radiobiol Radiother (Berl)*, 1980. **21**(3): p. 233-6.
5. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(4): p. 353-60.
6. Broerse, J.J., et al., *Assessment of a carcinogenic risk for treatment of Graves' ophthalmopathy in dependence on age and irradiation geometry*. *Radiother Oncol*, 1999. **53**(3): p. 205-8.
7. Buchbinder, R., *Clinical practice. Plantar fasciitis*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(21): p. 2159-66.
8. Cannon, B., J.G. Randolph, and J.E. Murray, *Malignant irradiation for benign conditions*. *N Engl J Med*, 1959. **260**(5): p. 197-202.
9. Chigwanda, P.C., *A prospective study of Plantar fasciitis in Harare*. *Cent Afr J Med*, 1997. **43**(1): p. 23-5.
10. Cocchi, U., *Erfolge und Mißerfolge bei Röntgenbestrahlung nichtkrebsiger Leider*. *Strahlentherapie*, 1943. **73**: p. 255-284.
11. Cosentino, R., et al., *Efficacy of extracorporeal shock wave treatment in calcaneal enthesophytosis*. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60**(11): p. 1064-7.

12. Cosentino, R., et al., *Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of inferior calcaneal enthesophytosis: outcome by fan-beam dual x ray absorptiometry (DXA)*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(12): p. 1704-5.
13. Costantino, C., et al., *Cryoultrasound therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis with heel spurs. A randomized controlled clinical study*. Eur J Phys Rehabil Med, 2014. **50**(1): p. 39-47.
14. El Shazly, O. and A. El Beltagy, *Endoscopic plantar fascia release, calcaneal drilling and calcaneal spur removal for management of painful heel syndrome*. Foot (Edinb), 2010. **20**(4): p. 121-5.
15. Fuchs, G. and J. Hofbauer, *[Radiation dosage of the gonads in roentgen therapy]*. Strahlentherapie, 1960. **111**: p. 297-300.
16. Furey, J.G., *Plantar fasciitis. The painful heel syndrome*. J Bone Joint Surg Am, 1975. **57**(5): p. 672-3.
17. Furst, C.J., M. Lundell, and L.E. Holm, *Radiation therapy of hemangiomas, 1909-1959. A cohort based on 50 years of clinical practice at Radiumhemmet, Stockholm*. Acta Oncol, 1987. **26**(1): p. 33-6.
18. Furst, C.J., M. Lundell, and L.E. Holm, *Tumors after radiotherapy for skin hemangioma in childhood. A case-control study*. Acta Oncol, 1990. **29**(5): p. 557-62.
19. Gaipf, U.S., et al., *Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation*. Autoimmunity, 2009. **42**(4): p. 340-2.
20. Gartner, C., et al., *[The radiotherapeutic treatment of chronically relapsing, degenerative skeletal changes at the Oncology Clinic (Charite)]*. Radiobiol Radiother (Berl), 1988. **29**(6): p. 689-98.
21. Goldie, I., et al., *Evaluation of radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. A double blind study*. Acta Radiol Ther Phys Biol, 1970. **9**(4): p. 311-22.
22. Gudeman, S.D., et al., *Treatment of plantar fasciitis by iontophoresis of 0.4% dexamethasone. A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Am J Sports Med, 1997. **25**(3): p. 312-6.

23. Hammer, D.S., et al., *Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in patients with chronic proximal plantar fasciitis: a 2-year follow-up*. Foot Ankle Int, 2003. **24**(11): p. 823-8.
24. Hammer, D.S., et al., *Ultrasonographic evaluation at 6-month follow-up of plantar fasciitis after extracorporeal shock wave therapy*. Arch Orthop Trauma Surg, 2005. **125**(1): p. 6-9.
25. Hautmann, M.G., U. Neumaier, and O. Kolbl, *Re-irradiation for painful heel spur syndrome. Retrospective analysis of 101 heels*. Strahlenther Onkol, 2014. **190**(3): p. 298-303.
26. Hermann, R.M., et al., *Effect of field size and length of plantar spur on treatment outcome in radiation therapy of plantar fasciitis: the bigger the better?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013. **87**(5): p. 1122-8.
27. Heyd, R., et al., *Radiation therapy for painful heel spurs: results of a prospective randomized study*. Strahlenther Onkol, 2007. **183**(1): p. 3-9.
28. Heyd, R., et al., *[Results of analgetic radiotherapy of inflammation of the calcaneus using 6 MV photons]*. Rontgenpraxis, 1999. **52**(1): p. 26-32.
29. Hildebrandt, G., et al., *Effects of low dose radiation therapy on adjuvant induced arthritis in rats*. Int J Radiat Biol, 2000. **76**(8): p. 1143-53.
30. Hildebrandt, G., et al., *Inhibition of the iNOS pathway in inflammatory macrophages by low-dose X-irradiation in vitro. Is there a time dependence?* Strahlenther Onkol, 2003. **179**(3): p. 158-66.
31. Hildebrandt, G., et al., *Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro*. Int J Radiat Biol, 2002. **78**(4): p. 315-25.
32. Hildebrandt, G., et al., *Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy*. Int J Radiat Biol, 1998. **74**(3): p. 367-78.
33. Hill, J.J., Jr. and P.J. Cutting, *Heel pain and body weight*. Foot Ankle, 1989. **9**(5): p. 254-6.
34. Hoffman, S.J. and J.R. Thul, *Fractures of the calcaneus secondary to heel spur surgery. An analysis and case report*. J Am Podiatr Med Assoc, 1985. **75**(5): p. 267-71.

35. Holtmann, H., et al., *Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy for plantar fasciitis (painful heels spur) depending on dose and fractionation - a study protocol*. Radiat Oncol, 2015. **10**(1): p. 23.
36. Hyland, M.R., et al., *Randomized controlled trial of calcaneal taping, sham taping, and plantar fascia stretching for the short-term management of plantar heel pain*. J Orthop Sports Phys Ther, 2006. **36**(6): p. 364-71.
37. Jarde, O., et al., *Degenerative lesions of the plantar fascia: surgical treatment by fasciectomy and excision of the heel spur. A report on 38 cases*. Acta Orthop Belg, 2003. **69**(3): p. 267-74.
38. Jerosch, J., et al., *Indication, surgical technique and results of endoscopic fascial release in plantar fasciitis (E FRPF)*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2004. **12**(5): p. 471-7.
39. Karr, J.C., *Magnetic resonance imaging evaluation of heel pain*. J Am Podiatr Med Assoc, 1999. **89**(7): p. 364-7.
40. Keim, H., *[Report on Irradiation of Inflammations with the Telecobalt Apparatus]*. Strahlentherapie, 1965. **127**: p. 49-52.
41. Kier, R., *Magnetic resonance imaging of plantar fasciitis and other causes of heel pain*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 1994. **2**(1): p. 97-107.
42. Kiritsi, O., et al., *Ultrasonographic evaluation of plantar fasciitis after low-level laser therapy: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Lasers Med Sci, 2010. **25**(2): p. 275-81.
43. Koca, T., et al., *Painful plantar heel spur treatment with Co-60 teletherapy: factors influencing treatment outcome*. Springerplus, 2014. **3**: p. 21.
44. Komatsu, F., et al., *Endoscopic surgery for plantar fasciitis: application of a deep-fascial approach*. Arthroscopy, 2011. **27**(8): p. 1105-9.
45. Landorf, K.B., A.M. Keenan, and R.D. Herbert, *Effectiveness of foot orthoses to treat plantar fasciitis: a randomized trial*. Arch Intern Med, 2006. **166**(12): p. 1305-10.
46. Large, M., et al., *Study of the anti-inflammatory effects of low-dose radiation : The contribution of biphasic regulation of the antioxidative system in endothelial cells*. Strahlenther Onkol, 2015. **191**(9): p. 742-749.

47. Levy-Dorn, M., *Neues aus der Röntgentechnik*. Verhandl Dtsch Röntgen-Ge, 1905. **1**: p. 149-153.
48. Lindner, H. and R. Freislederer, [*Long term results of radiotherapy of degenerative joint diseases (author's transl)*]. Strahlentherapie, 1982. **158**(4): p. 217-23.
49. Maier, M., et al., *Extracorporeal shock wave application for chronic plantar fasciitis associated with heel spurs: prediction of outcome by magnetic resonance imaging*. J Rheumatol, 2000. **27**(10): p. 2455-62.
50. Mantell, B.S., *The management of benign conditions*. Radiotherapy in clinical practice, 1986. **London**(Butterworths): p. 384-399.
51. Menz, H.B., et al., *Plantar calcaneal spurs in older people: longitudinal traction or vertical compression?* J Foot Ankle Res, 2008. **1**(1): p. 7.
52. Micke, O., et al., [*Plantar fasciitis and radiotherapy. Clinical and radiobiological treatment results*]. Orthopade, 2005. **34**(6): p. 579-91.
53. Micke, O. and M.H. Seegenschmiedt, [*Radiotherapy for painfull heel spurs*]. MMW Fortschr Med, 2008. **150**(16): p. 32-4.
54. Mitrov, G. and I. Harbov, [*Our experiences with radiation treatment of non-tumorous diseases*]. Radiobiol Radiother (Berl), 1967. **8**(4): p. 419-22.
55. Muecke, R., et al., *Demographic, clinical and treatment related predictors for event-free probability following low-dose radiotherapy for painful heel spurs - a retrospective multicenter study of 502 patients*. Acta Oncol, 2007. **46**(2): p. 239-46.
56. Niewald, M., et al., *Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy on painful heel spur (plantar fasciitis) comparing two fractionation schedules with uniform total dose: first results after three months' follow-up*. Radiat Oncol, 2015. **10**: p. 174.
57. Niewald, M., et al., *Randomized multicenter trial on the effect of radiotherapy for plantar Fasciitis (painful heel spur) using very low doses--a study protocol*. Radiat Oncol, 2008. **3**: p. 27.

58. Niewald, M., et al., *Randomized, multicenter trial on the effect of radiation therapy on plantar fasciitis (painful heel spur) comparing a standard dose with a very low dose: mature results after 12 months' follow-up*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **84**(4): p. e455-62.
59. Ott, O.J., et al., *Radiotherapy for calcaneodynia. Results of a single center prospective randomized dose optimization trial*. Strahlenther Onkol, 2013. **189**(4): p. 329-34.
60. Ott, O.J., et al., *Radiotherapy for benign calcaneodynia: long-term results of the Erlangen Dose Optimization (EDO) trial*. Strahlenther Onkol, 2014. **190**(7): p. 671-5.
61. Ott, O.J., et al., *DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders. Part II: Painful degenerative skeletal disorders*. Strahlenther Onkol, 2015. **191**(1): p. 1-6.
62. Pfeffer, G., et al., *Comparison of custom and prefabricated orthoses in the initial treatment of proximal plantar fasciitis*. Foot Ankle Int, 1999. **20**(4): p. 214-21.
63. Plettner, P., *Exostosen des Fersenbeins*. Jahresbericht der Gesellschaft für Natur und Heilkunde in Dresden, 1900.
64. Powell, M., et al., *Effective treatment of chronic plantar fasciitis with dorsiflexion night splints: a crossover prospective randomized outcome study*. Foot Ankle Int, 1998. **19**(1): p. 10-8.
65. Prichasuk, S. and T. Subhadrabandhu, *The relationship of pes planus and calcaneal spur to plantar heel pain*. Clin Orthop Relat Res, 1994(306): p. 192-6.
66. Reeboonlap, N., et al., *Outcome of plantar fasciitis treatment using monochrome infrared irradiation*. J Med Assoc Thai, 2012. **95 Suppl 10**: p. S147-50.
67. Rodel, F., et al., *Discontinuous induction of X-linked inhibitor of apoptosis in EA.hy.926 endothelial cells is linked to NF-kappaB activation and mediates the anti-inflammatory properties of low-dose ionising-radiation*. Radiother Oncol, 2010. **97**(2): p. 346-51.

68. Rodel, F., et al., *Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application*. Curr Med Chem, 2012. **19**(12): p. 1741-50.
69. Rodel, F., et al., *Dose-dependent biphasic induction and transcriptional activity of nuclear factor kappa B (NF-kappaB) in EA.hy.926 endothelial cells after low-dose X-irradiation*. Int J Radiat Biol, 2004. **80**(2): p. 115-23.
70. Rodel, F., et al., *The anti-inflammatory effect of low-dose radiation therapy involves a diminished CCL20 chemokine expression and granulocyte/endothelial cell adhesion*. Strahlenther Onkol, 2008. **184**(1): p. 41-7.
71. Rodel, F., et al., *[Functional and molecular aspects of anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy]*. Strahlenther Onkol, 2002. **178**(1): p. 1-9.
72. Rodel, F., et al., *Activator protein 1 shows a biphasic induction and transcriptional activity after low dose X-irradiation in EA.hy.926 endothelial cells*. Autoimmunity, 2009. **42**(4): p. 343-5.
73. Rodel, F., et al., *The induction of TGF-beta(1) and NF-kappaB parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation*. Strahlenther Onkol, 2004. **180**(4): p. 194-200.
74. Roedel, F., et al., *Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF-beta1-induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion*. Int J Radiat Biol, 2002. **78**(8): p. 711-9.
75. Rowe, C., et al., *Fractures of the os calcis*. JAMA, 1963. **184**: p. 920-923.
76. Sammarco, G.J. and R.B. Helfrey, *Surgical treatment of recalcitrant plantar fasciitis*. Foot Ankle Int, 1996. **17**(9): p. 520-6.
77. Sautter-Bihl, M.L., et al., *[Analgetic irradiation of degenerative-inflammatory skeletal diseases. Benefits and risks]*. Dtsch Med Wochenschr, 1993. **118**(14): p. 493-8.
78. Schafer, U., et al., *[The radiotherapy treatment of painful calcaneal spurs]*. Strahlenther Onkol, 1995. **171**(4): p. 202-6.
79. Schaeue, D., et al., *Radiation treatment of acute inflammation in mice*. Int J Radiat Biol, 2005. **81**(9): p. 657-67.

80. Schreiber, A. and H. Zollinger, *Entzündungen/Fersenbeinsporne*. Orthopädie in Klinik und Praxis, 1985: p. 441-445.
81. Schumann, E. and W. Lademann, [*Gonadal doses in radiation therapy of non-tumorous diseases*]. Radiobiol Radiother (Berl), 1965. **6**(4): p. 455-7.
82. Seegenschmiedt, M.H., et al., [*Radiotherapy of benign diseases: a pattern of care study in Germany*]. Strahlenther Onkol, 1999. **175**(11): p. 541-7.
83. Seegenschmiedt, M.H., et al., *Heel spur: radiation therapy for refractory pain--results with three treatment concepts*. Radiology, 1996. **200**(1): p. 271-6.
84. Seegenschmiedt, M.H., et al., [*Radiotherapy of plantar heel spurs: indications, technique, clinical results at different dose concepts*]. Strahlenther Onkol, 1996. **172**(7): p. 376-83.
85. Sistermann, R. and B.D. Katthagen, [*5-years lithotripsy of plantar of plantar heel spur: experiences and results--a follow-up study after 36.9 months*]. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1998. **136**(5): p. 402-6.
86. Surenkok, S., et al., *Heel spur radiotherapy and radiation carcinogenesis risk estimation*. Radiat Med, 2006. **24**(8): p. 573-6.
87. Taunton, J.E., D.B. Clement, and K. McNicol, *Plantar fasciitis in runners*. Can J Appl Sport Sci, 1982. **7**(1): p. 41-4.
88. Tornese, D., et al., *Comparison of two extracorporeal shock wave therapy techniques for the treatment of painful subcalcaneal spur. A randomized controlled study*. Clin Rehabil, 2008. **22**(9): p. 780-7.
89. Trott, K.R. and F. Kamprad, *Estimation of cancer risks from radiotherapy of benign diseases*. Strahlenther Onkol, 2006. **182**(8): p. 431-6.
90. Tu, P. and J.R. Bytowski, *Diagnosis of heel pain*. Am Fam Physician, 2011. **84**(8): p. 909-16.
91. Urovitz, E.P., A. Birk-Urovitz, and E. Birk-Urovitz, *Endoscopic plantar fasciotomy in the treatment of chronic heel pain*. Can J Surg, 2008. **51**(4): p. 281-3.
92. Voll, R.E., et al., *Immunosuppressive effects of apoptotic cells*. Nature, 1997. **390**(6658): p. 350-1.

93. von Pannewitz, G., *Die Röntgentherapie der Arthritis deformans*. Ergebnisse der medizinischen Strahlenforschung, 1933. **6**: p. 63-126.
94. Wiltink, L.M., et al., *No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials*. J Clin Oncol, 2015. **33**(15): p. 1640-6.
95. Zschache, H., *[Results of low-intensity roentgen irradiation]*. Radiol Diagn (Berl), 1972. **13**(2): p. 181-6.

VII Publikationen/Danksagung

Publikationen

Holtmann, H., et al., *Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy for plantar fasciitis (painful heels spur) depending on dose and fractionation - a study protocol*. Radiat Oncol, 2015. **10**(1): p. 23.

Niewald, M., et al., *Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy on painful heel spur (plantar fasciitis) comparing two fractionation schedules with uniform total dose: first results after three months' follow-up*. Radiat Oncol, 2015. **10**: p. 174.

Niewald, M., et al.: Effektivität der Strahlentherapie des schmerzhaften Fersensporn: Vergleich zweier Fraktionierungsschemata 12 x 0,5Gy vs. 6 x 1,0Gy. 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie. Wissenschaftlicher Vortrag. 25.-28.06.2015, Hamburg.

Niewald, M., et al.: Multizentrische randomisierte Studie zur Effektivität der Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersensporn in Abhängigkeit von der Dosierung - Ergebnisse nach 12 Monaten Follow-up. 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie. Posterbegehung „Professionals Present“. 16.-19.06.2016, Mannheim. [accepted]

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsklinik Homburg/Saar bedanken.

Insbesondere danken möchte ich Prof. Dr. M. Niewald für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Des Weiteren danke ich Prof. Dr. M. Niewald sowie auch Prof. Dr. Ch. Rube für die Empfehlung für das radioonkologische Stipendiennetzwerk der DEGRO.

Weiterhin danke ich Frau Claudia Hirtz für die Unterstützung in administrativen Angelegenheiten.

Herrn PD Dr. S. Gräber danke ich für die Unterstützung im Rahmen der Statistik.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern sowie meine Partnerin für ihre moralische Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit.

VIII Anhang

<i>PA</i>	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: Patientenaufklärung	<i>Etikett</i>
------------------	--	----------------

*Patientenaufklärung***Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!**

Die bei Ihnen durchgeführte klinische Untersuchung zeigt, dass Sie an einem schmerzhaften plantaren „Fersenbeinsporn“ leiden. Wie Sie vielleicht wissen, kann diese Erkrankung starke Schmerzen und vielfältige Einschränkungen im Beruf und Alltag verursachen. Oft werden mehrere Behandlungsverfahren wie z.B. orthopädische Schuheinlagen, örtliche Cortisoneinspritzungen oder entzündungshemmende Medikamenten eingesetzt, die in den meisten Fällen zur Besserung führen. Nicht selten können diese Beschwerden hierdurch nur unzureichend gelindert werden.

In Deutschland und Europa gibt es eine langjährige Erfahrung mit der Bestrahlung von gutartigen, meist entzündlichen Erkrankungen des Skelettsystems. Bei vielen dieser Erkrankungen hat sich die Strahlentherapie seit Jahrzehnten als sicher und wirksam bewährt. Selbst wenn der genaue Wirkungsmechanismus noch nicht abschließend geklärt ist, weiß man um die schmerzlindernde und entzündungshemmende Wirkung der Strahlentherapie bei dieser Erkrankung. Die Behandlung wird mit hochenergetischen Röntgenstrahlen durchgeführt, wobei eine sehr viel geringere Strahlendosis als bei Tumorerkrankungen benötigt wird. Von der Behandlung werden Sie kaum etwas merken, da der Ablauf ähnlich ist wie bei einer normalen Röntgenuntersuchung. Jede Therapiesitzung dauert pro Tag nur wenige Minuten und kann ambulant durchgeführt werden.

Sinn dieser Untersuchung

Obwohl die Strahlentherapie des schmerzhaften Fersenbeinspornen seit Jahrzehnten eine bewährte Therapie mit Besserungsraten von etwa 70% darstellt, bestehen weitere Fragen. Zum Beispiel ist unklar, ob die zur Therapie bisher verwendeten Bestrahlungsdosen abgesenkt werden können, ohne dadurch die Erfolgsrate von ca. 70 % zu verschlechtern. Zusätzlich wird im Rahmen dieser Studie der Frage nachgegangen, in wie weit Patienten, die nach einer Strahlentherapie keine Besserung der Beschwerden hatten, von einer 2. Bestrahlungsserie profitieren können. Die bislang gemachten empirischen Erfahrungen, aber auch neueste Forschungsergebnisse stimmen uns zuversichtlich, dass sowohl eine Absenkung der Gesamtstrahlendosis, als auch die Durchführung einer 2. Bestrahlungsserie bei Patienten, die keine Beschwerdelinderung nach einer Strahlentherapie hatten, sinnvoll und zum Nutzen aller Patienten sind. Wir möchten Sie daher bitten, die folgende Behandlungsstrategie zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse mitzutragen. Dieses setzt allerdings Ihre aktive Mitarbeit voraus.

Studienablauf

Im Rahmen dieser Untersuchung sollen zwei verschiedene Therapieschemata miteinander verglichen werden, um herauszufinden, welches davon das wirksamere ist. Dazu liegen den Ärzten und Wissenschaftlern bisher keine ausreichenden Erkenntnisse vor. Deshalb umfasst die Untersuchung eine sogenannte „Randomisierung“, d.h. eine zufällige Zuteilung zu einem der beiden Therapieverfahren. Die zufällige Zuteilung soll sicherstellen, dass keine subjektiven Faktoren das Untersuchungsergebnis beeinflussen. Wenn Sie der Behandlung in diesem Therapieprotokoll zustimmen, willigen Sie gleichzeitig auch in diese zufällige Zuteilung ein.

Je nachdem, welcher Behandlungsgruppe Sie zugeteilt werden, erhalten Sie entweder

- A) eine zweimal wöchentliche Strahlenbehandlung über 3 Wochen mit einer bisher als Standard angesehener Dosis,
- B) eine dreimal wöchentliche Strahlenbehandlung über 4 Wochen mit einer niedrigeren Bestrahlungsdosis.

Wir werden Sie regelmäßig, d.h. alle 6 bis 12 Wochen, nach Ihrem Befinden befragen und Ihnen mehrere Fragebögen zum Ausfüllen mit nach Hause geben. Sie haben den Sinn, genau und vergleichbar zu dokumentieren, ob und wie deutlich eine Beschwerdebesserung eingetreten ist. Zusätzlich werden Sie alle 3 Monate einen Termin zu einer Nachuntersuchung erhalten. Sollte zu diesen Terminen noch keine oder nur eine unzureichende Besserung eingetreten sein, würden Sie von uns erneut eine Behandlung z.B. in Form einer 2. Bestrahlungsserie erhalten. Bei deutlicher Beschwerdebesserung gilt die Behandlung als abgeschlossen und Sie erhalten keine weitere Strahlenbehandlung.

Der Gesamtzeitraum, den wir für die Durchführung des Behandlungsstrategie einschließlich der dazugehörigen Nachuntersuchungen zur ausreichenden Bewertung der Behandlungsergebnisse veranschlagen, beträgt ca. 1 Jahr (48 Wochen).

Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Bei der niedrigen Strahlendosis sind akute Nebenwirkungen nicht zu erwarten, allenfalls kann eine leichte Hautrötung und -trockenheit im bestrahlten Bereich auftreten. Dauerhafte Strahlenfolgen sind bei der eingesetzten Dosis extrem selten.

Gelegentlich ist unter der Therapie eine Schmerzverstärkung zu beobachten, die gewöhnlich vorübergehend ist und eher auf eine gute Wirksamkeit der Strahlentherapie hinweist.

Wie bei jedem Einsatz von Röntgenstrahlen besteht ein sehr geringes, theoretisches Risiko von ca. 0.1% (1:1000) für die Entstehung von bösartigen Tumorerkrankungen im bestrahlten Gebiet nach 20 – 30 Jahren. Entsprechende Fälle wurden bei den bislang eingesetzten, sehr niedrigen Bestrahlungsdosen allerdings noch nie beobachtet oder berichtet. Eine Schädigung der Gonaden (Eierstöcke, Hoden) ist durch die Bestrahlung nicht zu erwarten. Die ankommende Streustrahlung liegt in der Größenordnung einer gewöhnlichen Röntgenuntersuchung.

Schwangere dürfen an dieser Studie auf keinen Fall teilnehmen. Sollten Zweifel über eine Schwangerschaft bestehen, wird Ihr verantwortlicher Arzt einen Schwangerschaftstest im Urin oder im Blut veranlassen.

Wenn sie diese Patientenaufklärung in Ruhe gelesen haben und nach einem Aufklärungsgespräch mit der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt Ihre noch vorhandenen Fragen geklärt haben und mit dem Eintritt in die Studie einverstanden sind, bestätigen Sie dies bitte durch Ihre Unterschrift. Ihr Einverständnis beinhaltet auch Ihre Zustimmung zur aktiven Mitarbeit im Rahmen der Kontrolluntersuchungen sowie zur Weitergabe Ihrer Daten an ein zentrales Studienbüro für die nachfolgende (anonymisierte) wissenschaftliche Auswertung. Die erhobenen personenbezogenen Daten werden entsprechend allen Bestimmungen des Datenschutzes behandelt.

Sie können das Einverständnis zur Behandlung in diesem Behandlungsprotokoll jederzeit nach eigenem Gutdünken und ohne Angabe von Gründen widerrufen. In diesem Fall werden Sie natürlich die nach den bisherigen medizinischen Erkenntnissen für Ihren Fall beste Behandlung erhalten, d.h. eine der medizinisch etablierten Standardbehandlungen.

Vetraulichkeit der Daten

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten werden in anonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet. Ihr Name und Ihre über diese Studie hinausgehenden medizinischen Daten sind nur Ihrem behandelnden Arzt bekannt und werden nicht an die Studienleitung weitergegeben. Die Bestimmungen der Ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind gewährleistet. Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden bzw. speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in Ihre Krankenakte gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern Ihnen jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

PE	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: Patienteneinverständnis	<i>Etikett</i>
-----------	--	----------------

Patienteneinverständniserklärung:

Name, Vorname:

Geb.:

Aufklärender Arzt / Ärztin:

Hiermit erkläre ich mich mit der Teilnahme an der vorliegenden Studie zur Behandlung des schmerzhaften Fersenbeinsporn einverstanden.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich, dass ich die Aufklärungsinformation verstanden habe und dass alle mir noch entstandenen Fragen zu diesem Thema ausreichend beantwortet wurden. An dieser Untersuchung nehme ich freiwillig teil. Eine einmal gemachte Zusage kann ich jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dadurch irgendeinen Nachteil befürchten zu müssen

Ort,

Datum:

Unterschrift der Patientin/des Patienten:

Unterschrift der Ärztin / des Arztes:

<i>IN</i>	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: Einschluss-/Ausschlusskriterien	
------------------	--	--

Folgende Ein- und Ausschlußkriterien sind erfüllt:

Teilnehmende Klinik: ID-Nr. des Patienten: /

(wird von der Studienleitung ausgefüllt)

Initialen des Patienten: Geb.Datum: ..19

Einschluss:

Ja Nein

- Plantarer Fersenbeinsporn
- Radiologischer Nachweis des Spornes
- Klinischer Nachweis einer Druckdolenz loco typico am Tuber calcanei medial
- Funktioneller Defizite, z.B. Einschränkung der schmerzfreien Gehstrecke
- Ausreichender Allgemeinzustand, d.h. Karnofsky-Index \geq 70
- Alter \geq 40 Jahre
- Vorliegen der schriftlichen Patienteneinwilligung zur Studienteilnahme

Ausschluss:

Ja Nein

- Vorbestrahlung im Fußbereich
- Vorangegangene Verletzungen im Fußbereich, wie z.B. Frakturen
- Zusätzlich bestehende rheumatische Erkrankung
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Manifestes Lymphödem am betroffenen Bein
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Schwere psychische Erkrankung
- Gesetzliche Betreuung in Gesundheitsangelegenheiten

RA	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: Randomisierungsbogen	
-----------	---	--

Teilnehmende Klinik: ID-Nr. des Patienten: /

(wird von der Studienleitung ausgefüllt)

Initialen des Patienten: Geb.Datum: ..19

Von der Studienleitung auszufüllen

Randomisierung

<input type="checkbox"/> Arm A	<input type="checkbox"/> Arm B
Dosierung:	Dosierung:
6x 1,0 Gy HD	12x 0,5 Gy HD
(2x pro Woche)	(3x pro Woche)

Bitte das Formblatt zusammen mit den Bögen IN,PD,CS,VAS,SF12 ausgefüllt zur Randomisierung an die Studienleitung faxen:

Prof. Dr. med. Marcus Niewald
Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Str. 1
66421 Homburg Saar
Tel.: 06841 1624673/1624899
Fax: 06841 1623721
E-mail: marcus.niewald@uniklinikum-saarland.de

RT	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: Therapiedokumentation	
-----------	--	--

Teilnehmende Klinik:

ID-Nr. des Patienten: /

(wird von der Studienleitung ausgefüllt)

Initialen des Patienten:

Geb.Datum: ..19

Angaben zur Strahlentherapie:

Beginn der Strahlentherapie:

Datum: ..

Ende der Strahlentherapie:

Datum: ..

(1) Zielvolumen:

gesamtes Fersenbein

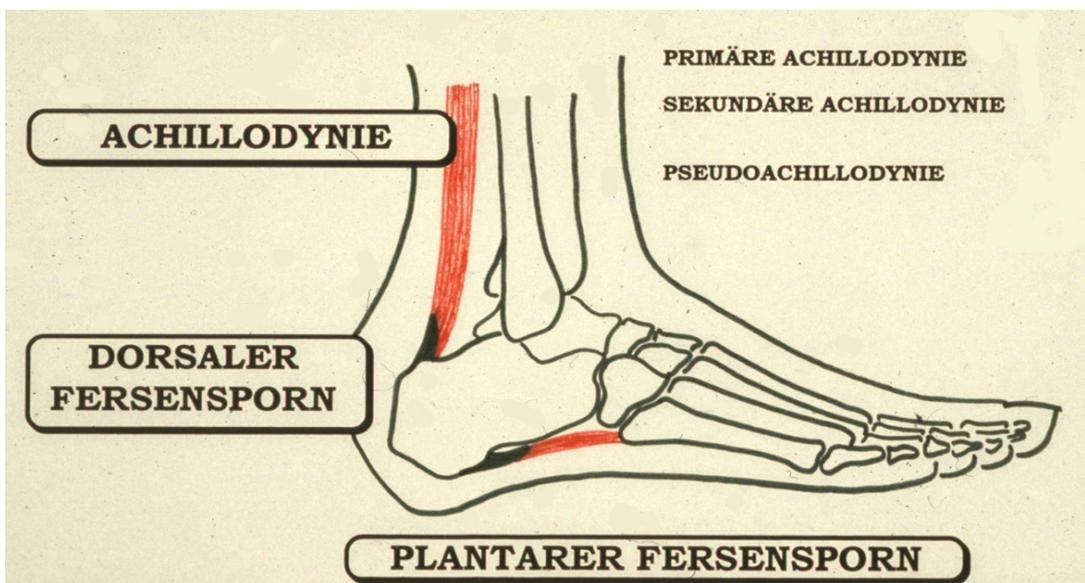
gesamter Hinterfuß (großzügig)

(2) Feldanordnung:

seitlich opponierende Gegenfelder

plantares Stehfeld

Bitte Markierung des Schmerzpunktes (Punctum maximum) und Skizze der Feldanordnung



Anhang

Teilnehmende Klinik: ID-Nr. des Patienten: /

(wird von der Studienleitung ausgefüllt)

Initialen des Patienten: Geb.Datum: ..19

(3) Planung: konventionelle Simulatorplanung
 klinische Einstellung am Bestrahlungsgerät

(4) Dosierung: Gesamtdosis : _____ Gy
Einzeldosis : _____ Gy
Fraktionierung : 3 x / Woche 2 x / Woche
Dosierungstiefe : _____ cm
Dosispezifikation : _____

(5) Bestrahlungsgerät: Orthovolt : _____(kV)
 TeleKobalt
 Linac : _____(MV)

PD – Ersterhebungsbogen Fersenschmerzen (Calcaneodynie)

Teilnehmende Klinik: _____ ID-Nr. des Patienten: □□/□□□

Initialen des Patienten: □ □ Geb.Datum: □□.□□.19□□

Plantarer Fersensporen **Dorsaler** Fersensporen **Achillodynie**

Schmerzen: Seit wann? Datum: ____/____/____ Seit _____ Monaten
 nur **rechts** nur **links** re > li re < li rechts = links

- **Richtung** keine Richtung in die **Fußsohle** in die **Wade** beides
 und in den **Vorfuß** **Unterschenkel**

- **Beginn** Beginn **schleichend** Beginn **plötzlich** nicht erklärbar

- **Zeit / Art** im **Anlaufen** **dauernd** tagsüber **in Ruhe** **nachts**

Grad: / / /

- **Auslösung** **ohne** Belastung beim **Stehen** beim **Gehen** beim **Springen**

Grad: / / /

- **Zusätzliche Beschwerden:**

Auswirkungen auf Beruf / Freizeit nur **Beruf** nur **Freizeit** **beides**

Ausgeübter **Beruf** :
 arbeitsfähig **keine** Arbeitsfähigkeit **kein Beruf** vor Therapie

Ausgeübter **Sport** :

Sport **uneingeschränkt** **eingeschränkt** **nicht mehr möglich**

Vorbehandlung (Zutreffende Felder bitte ankreuzen !) **von** / **bis** /

Physikalische Maßnahmen		Orthopädische Maßnahmen	
<input type="checkbox"/>	Kälte / Wärme Anwendungen	<input type="checkbox"/>	Äußere Stabilisierungshilfen
<input type="checkbox"/>	Ultraschall / Stoßwellen	<input type="checkbox"/>	Locheinlage / Fersenkissen
<input type="checkbox"/>	Mikrowelle / Reizstrom	<input type="checkbox"/>	Sonstige Polsterkissen
Medikamentöse Maßnahmen		Operativ-Chirurgische Therapie	
<input type="checkbox"/>	Orale M.:	<input type="checkbox"/>	Welche:
<input type="checkbox"/>	Spritzen :	<input type="checkbox"/>	

Funktionstest Zehenstand Zehengang Fersenstand Fersengang
 (✓ = möglich)

CS – Calcaneodynie - Score

Teilnehmende Klinik: ID-Nr. des Patienten:

Initialen des Patienten: Geb.Datum: ..19

anwendbar auf die Krankheitsbilder: **Plantarer Fersensporn** / **Achillodynie**

Zeitpunkt: vor RT ; während RT ; Wochen / Monate / Jahre nach RT

Einzelkriterien	Ausmaß der Veränderung	Punkte
1. Schmerzen (gesamt: 30%) pro Einzelkriterium:	B = Belastungsschmerzen	6 / 4 / 2 / 0
	N = Nachtschmerzen	6 / 4 / 2 / 0
	D = Dauerschmerzen (tagsüber)	6 / 4 / 2 / 0
	R = Ruheschmerzen (nach Belastung)	6 / 4 / 2 / 0
	S = Steifigkeit (am Morgen) / Anlaufschmerzen	6 / 4 / 2 / 0
	keine = 6; leichte = 4; mittlere = 2; schwere = 0 Punkte	
	⇒	
2. Benutzung von Hilfsmitteln (gesamt: 15%)	Keine Hilfsmittel	15
	Orthopädischer Schuh, Einlegesohlen, Knöchelpolster	10
	Einen Stock oder Gehhilfe	5
	Zwei Stöcke oder Gehhilfe	0
	⇒	
3. Einschränkung im Beruf (gesamt: 20%)	Keine Einschränkung, maximale berufliche Belastbarkeit	20
	Leichte Einschränkung, normale berufliche Belastbarkeit	10
	Mäßige Einschränkung, eingeschränkte Berufstätigkeit	5
	Schwere Einschränkung, keine Berufstätigkeit möglich	0
	⇒	
4. Einschränkung im Alltag/ Sport (gesamt: 15%)	Keine Einschränkung von Alltag und / oder Sport	15
	Leichte Einschränkung im Alltag, reduzierte Belastbarkeit im Sport	10
	Mäßige Einschränkung im Alltag, keine sportliche Aktivität möglich	5
	Völlige Einschränkung im Alltag und beim Sport	0
	⇒	
5. Gangbild (gesamt: 20%)	Kein Hinken, normales Gehen ohne Einschränkung	20
	Geringe Störung des Gangbildes, Schmerzen / Hinken nach mehr als 1 km Gehstrecke	10
	Deutliche Störung des Gangbildes, Schmerzen / Hinken nach weniger als 1 km Gehstrecke	5
	Schwere Störung des Gangbildes, normales Gehen nicht mehr möglich	0
	⇒	
Summenscore	Summe der Einzelscores 1 + 2 + 3 + 4 + 5 ⇒	

modifiziert nach Heyd et al.: Radiology (2001) und Seegenschmiedt et al.: Radiology (1996)

**VAS – Subjektive Einschätzung des Gesamtbefindens
durch den Patienten (X)**

Teilnehmende Klinik: ID-Nr. des Patienten:

Initialen des Patienten: Geb.Datum: .19

Zeitpunkt: vor RT ; während RT ; Wochen / Monate / Jahre nach RT

☹☹ ☹ ☺ ☺ ☺☺

[-----i-----i-----i-----i-----I-----i-----i-----i-----i-----]

NW	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: Nebenwirkungsdokumentation	t
-----------	---	---

Teilnehmende Klinik: ID-Nr. des Patienten: /

Initialen des Patienten: Geb.Datum: ..19

Akute Nebenwirkungen während und bis 90 Tage nach Strahlentherapie:

- keine
- vorübergehende Schmerzverstärkung
- andere, bitte spezifizieren:

Datum: _____ / _____ / _____

Zusammenhang mit der Strahlentherapie:

- sicher nicht möglich wahrscheinlich sicher

Chronische Nebenwirkungen, mehr als 90 Tage nach Strahlentherapie:

- keine
- vorübergehende Schmerzverstärkung
- andere, bitte spezifizieren:

Datum: _____ / _____ / _____

Zusammenhang mit der Strahlentherapie:

- sicher nicht möglich wahrscheinlich sicher

AB	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: Abschlussbogen	<i>Etikett</i>
-----------	---	----------------

Teilnehmende Klinik:

ID-Nr. des Patienten: /

Initialen des Patienten:

Geb.Datum: ..19

Regulärer Abschluss der Studie:

ja, Datum: _____/_____/_____

nein, Grund:

Alle Dokumentationsbögen zur Studienleitung geschickt:

ja

nein

Anhang

Teilnehmende Klinik: _____ ID-Nr. des Patienten: /

Initialen des Patienten: Geb.Datum: . . 19

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF-12						
Selbstbeurteilungsbogen: Zeitpunkt: Woche <input type="text"/> <input type="text"/>						
	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht	
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben ?	1	2	3	4	5	
Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die der Patient / die Patientin evtl an einem normalen Tag ausüben.						
<i>Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt ?</i> Wenn ja, wie stark ?	Stark eingeschränkt	Etwas eingeschränkt	Nein, gar nicht eingeschränkt			
2. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, Staub saugen, kegeln, Golf spielen	1	2				
3. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2				
Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund ihrer körperlichen Gesundheit</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause ?			Ja	Nein		
4. Ich habe weniger geschafft als ich wollte			1	2		
5. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun			1	2		
Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause, z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen ?			Ja	Nein		
6. Ich habe weniger geschafft als ich wollte			1	2		
7. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten			1	2		
	Gar nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr	
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert ?	1	2	3	4	5	
In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i>						
9. ... ruhig und gelassen ?	1	2	3	4	5	6
10. ... voller Energie ?	1	2	3	4	5	6
11. ... entmutigt und traurig ?	1	2	3	4	5	6
	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie	
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in <i>den vergangenen 4 Wochen</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt ?	1	2	3	4	5	

Summenscore des SF-12
1998

Fragebogen modifiziert nach Bullinger & Kirchberger,

Anhang

Teilnehmende Klinik: _____ ID-Nr. des Patienten: /

Initialen des Patienten: Geb.Datum: ..19

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF-12

Fremdbeurteilungsbogen:

Zeitpunkt: Woche

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie den Gesundheitszustand des Patienten / der Patientin im allgemeinen beschreiben ?	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die der Patient / die Patientin vielleicht an einem normalen Tag ausüben.				
<i>Ist der Patient / die Patientin durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?</i>	... stark eingeschränkt	... etwas eingeschränkt	Nein, gar nicht eingeschränkt	
2. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3	
3. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3	

Hatte der Patient / die Patientin <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seiner / ihrer körperlichen Gesundheit</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause ?	Ja	Nein
4. Er/sie hat weniger geschafft als er/sie wollte	1	2
5. Er/sie konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2

Hatte Patient / die Patientin <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seiner / ihrer seelischen Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause (z.B. weil er/sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlte) ?	Ja	Nein
6. Er/sie hat weniger geschafft als er/sie wollte	1	2
7. Er/sie konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Gar nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben Schmerzen den Patienten / die Patientin in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung seiner / ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert ?	1	2	3	4	5

7. In diesen Fragen geht es darum, wie der Patient / die Patientin sich fühlt und wie es ihm / ihr <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die seinem/ ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft war er/sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i>						
9. ... ruhig und gelassen ?	1	2	3	4	5	6
10. ... voller Energie ?	1	2	3	4	5	6
11. ... entmutigt und traurig ?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
12. Wie häufig haben körperliche Gesundheit oder seelische Probleme des Patienten/der Patientin in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> seine / ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt ?	1	2	3	4	5

Summenscore des SF-12

Fragebogen modifiziert nach Bullinger & Kirchberger, 1998

Abkürzungsverzeichnis

ALARA	As low as reasonably achievable
AP-1	Aktivator Protein-1
BMI	Body Mass Index
CCL	Chemokin-Ligand
cm	Centimeter
CS	Calcaneodynie Score
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ESWT	extrakorporale Stoßwellentherapie
FFI	Foot-Function Index
GCGBD	German Cooperative Group on the Radiotherapy for Benign Diseases
GPx	Glutathionperoxidase
Gy	Gray
HMVEC	humane dermale mikrovaskuläre Endothelzellen
HO	Hemoxygenase
ICRU 58	Syn. ICRU report 58; International Commission on Radiation Units
IL	Interleukin
IMBEI	Institiut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik
iNOS	induzierbare Stickoxid-Synthase
kV	Kilovolt
LLLT	Low-Level-Laser-Therapie
LPS	Lipopolysaccharid
mg	Milligramm
ml	Milliliter

mm	Millimeter
mR	Milliröntgen
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomografie
mSv	Millisievert
MTA	Medizinisch-Technischer Assistent
MV	Megavolt
n	Anzahl
NF- κ B	Nuclear factor- κ B
NO	Stickoxid
Nrf2	nuclear factor E2-related factor 2
NSAID	nicht-steroidale Antirheumatika
p	Signifikanzwert/-niveau
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell
pH	pondus Hydrogenii
rad	Rad
SD	Standard deviation
SF-12	Short Form-12
TGF- β 1	Transforming growth factor- β 1
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VAS	Visuelle Analog Skala
XIAP	X-linked Apoptoseinhibitor