

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

# **Randomisierte multizentrische prospektive Studie zur Effektivität der Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: Ver- gleich zweier Fraktionierungsschemata bei gleicher Gesamtdosis in Bezug auf die Le- bensqualität**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde*

**der Medizinischen Fakultät**

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2016

vorgelegt von:

Dr. med. Henrik Holtmann

geb. am: 26.12.1982 in Glandorf am Teutoburger Wald

Tag der Promotion:

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

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

2. Berichterstatter:

*Widmung*

Meiner Lebensgefährtin in Liebe

...und Lilly

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Deutsche Zusammenfassung .....	1
1.2	Abstract .....	2
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
2.1	Aktueller Stand der Literatur zur Ätiopathogenese, Diagnostik und Therapie des schmerzhaften Fersenspornes als Grundlage der Studie .....	4
2.1.1	Definition, Ätiologie und Prävalenz des schmerzhaften Fersenspornes.....	4
2.1.2	Pathophysiologie.....	5
2.1.3	Symptomatik .....	6
2.1.4	Diagnostik .....	6
2.1.5	Differentialdiagnostik .....	8
2.1.6	Therapieoptionen .....	8
2.2	Ziel der Arbeit / Fragestellung .....	15
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>17</b>
3.1	Studienregistrierung und Veröffentlichung.....	17
3.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patienten .....	17
3.3	Informed consent und Studiendiagnostik.....	18
3.4	Fallzahlplanung, Randomisierung und statistische Auswertung.....	19
3.5	Studienendpunkte und Tools zur Lebensqualitätsbeurteilung .....	20
3.6	Therapie- und Studienschema .....	20
3.7	Verwendetes Bestrahlungsgerät und Bestrahlungstechnik .....	22

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>25</b>
4.1	Patientenkollektiv (allgemein) .....	25
4.2	Vergleich der Studienarme .....	25
4.2.1	Unterschiede vor Therapiebeginn .....	25
4.2.2	Unterschiede 12 Wochen nach Bestrahlungsende .....	27
4.2.3	Unterschiede 48 Wochen nach Bestrahlungsende .....	29
4.2.4	Kollektiv der Zweitbestrahlten .....	30
4.2.5	Nebeneffekte der Bestrahlung.....	31
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>32</b>
5.1	Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung und Vergleich der eigenen Ergebnissen mit denen der Literatur .....	32
5.2	Schlussfolgerungen / Konklusionen.....	33
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>PUBLIKATION / DANKSAGUNG .....</b>	<b>44</b>
7.1	Publikation .....	44
7.2	Danksagung.....	45
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>46</b>
8.1	Relevante Studienbögen für die Dissertation .....	46
8.1.1	Aufklärungs- und Dokumentationsbögen .....	46
8.1.2	Nachuntersuchungsbögen zur Lebensqualität (SF-12) .....	57
8.2	Abkürzungsliste.....	59
8.3	Abbildungsverzeichnis .....	60
8.4	Tabellenverzeichnis.....	60



# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

### **Hintergrund**

Aktuelle klinische Studien zeigten bereits den analgetischen Effekt einer niedrig-dosierten Strahlentherapie in der Therapie des schmerzhaften Fersensporn mit Einzeldosen zu 1Gy und 6Gy Gesamtdosen mit zweimaliger wöchentlicher Applikation. Neuerdings zeigten darüber hinaus zahlreiche tierexperimentelle und In vitro-Studien den überlegenen antinflammatorischen Effekt einer niedrig dosierten Strahlentherapie mit Einzeldosen zwischen 0,3 und 0,7Gy zur Schmerzlinderung bei Patienten mit schmerzhaftem Fersensporn. Deshalb wurde die dieser Dissertation zugrunde liegende Studie konzipiert, die Schmerzreduktion und Lebensqualitätsverbesserung zwischen einer Standarddosisgruppe mit Einzeldosen zu 1Gy mit experimentellen Einzeldosen zu 0,5Gy bei konstanter Gesamtdosis zu vergleichen versuchte.

### **Material und Methoden**

127 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und entweder der Standarddosisgruppe (6Gy Gesamtdosis, 1 Gy Einzeldosen zweimal wöchentlich) oder einer Experimentaldosisgruppe (6Gy Gesamtdosis, 0,5Gy Einzeldosen dreimal wöchentlich) zurandomisiert. Patienten, die drei Monate nach Bestrahlung keine zufriedenstellenden klinischen Ergebnisse zeigten, wurde eine erneute Radiatio mit Standarddosis angeboten. Bei allen Patienten wurde mittels 6MV-Photonen eines Linearbeschleunigers in seitlicher Gegenfeldertechnik bestrahlt. Das Ziel dieser Dissertation war die isolierte Messung der potentiellen Verbesserung der Lebensqualität mittels SF12-Fragebögen in Fremd- und Eigenbeurteilung. Die statistische Studien- bzw. Disserationsanalyse erfolgte drei und zwölf Monate nach Abschluss der Bestrahlung.

### **Ergebnisse**

10 Patienten mussten nach Randomisierung ausgeschlossen werden (Rückzug der Einwilligung, Widerspruch von Randomisierung und Therapie, Tod, kritisches Fehlen von Daten und mangelnde Compliance). Drei Monate nach Bestrahlung ergab sich trotz deutlicher Verbesserung der Lebensqualitätsfaktoren in beiden Armen kein signifikanter Unterschied zugunsten eines Studienarmes. Analoge Ergebnisse konnten 12 Monate nach Bestrahlung errechnet werden. Patienten, welche eine Reradiatio nach 12 Wochen erhielten (n = 28), profitierten signi-

fikant von dieser Maßnahme (SF12 Eigenbeurteilung/körperlich  $p = 0,024$ ) und erreichten im Gesamtoutcome vergleichbare Ergebnisse wie Patienten, welche von Beginn an ein gutes Ansprechen auf die Therapie zeigten. Akute oder chronische lokale Nebenwirkungen der Bestrahlung (an der Haut) konnten zu keinem Zeitpunkt verzeichnet werden.

### **Diskussion und Schlussfolgerungen**

Die erfreulichen laborexperimentellen Ergebnisse aus der nahen Vergangenheit, die eine Überlegenheit von Einzeldosen zwischen 0,3 und 0,7Gy gegenüber Standarddosen um 1Gy zeigten, konnten nicht in klinisch überlegene Ergebnisse zur Lebensqualitätsverbesserung übersetzt werden, möglicherweise aufgrund der Tendenz von Patienten zur Angabe mittlerer Wertebereiche. V.a. deshalb wurde die Neurekrutierung von Patienten für die Studie nach der Interimsanalyse 3 Monate nach Bestrahlung (mit 127 einrandomisierten Patienten) abgebrochen. Nichtsdestotrotz konnten vergleichbare und erfreuliche Ergebnisse, die eine gleichmäßige Lebensqualitätsverbesserung in beiden Therapiearmen anzeigte, erzielt werden. Deshalb sollten in Zukunft nur noch reduzierte Einzeldosen zu 0,5Gy aus Strahlenschutzgründen bei vergleichbar erzielbaren klinischen Ergebnissen Anwendung finden. Dennoch sollten in Zukunft weitere Studien konzipiert werden, um auch weiterhin mögliche Bestrahlungsschema zu verbessern und Dosen zu senken. Es sollte weiterhin evaluiert werden, ob eine Zweitbestrahlungsserie standardmäßig Anwendung finden sollte, ob klinisch ein Karzinomrisiko bei der Bestrahlung gutartiger Erkrankungen besteht und in klinischen Studien der Stellenwert konkurrierender Verfahren zur Bestrahlung weiter evaluiert werden.

## **1.2 Abstract**

### **Background**

Actual clinical trials showed the analgesic effect of low dose radiotherapy in painful heel spur (plantar fasciitis) with single doses of 1.0 Gy and total doses of 6.0 Gy applied twice weekly. Furthermore a lot of animal experimental and in vitro data reveal the superior anti-inflammatory effect of low dose radiotherapy with single doses of 0.3 to 0.7 Gy to ease pain in patients with painful heel spur. Due to that a trial was conducted comparing pain relief and quality of life effects of standard single doses of 1.0 Gy to low single doses of 0.5 Gy keeping the total dose constant (6 Gy).

## **Patients and methods**

127 patients were randomized to receive radiation therapy either with a total dose of 6.0Gy applied in fractions of 1.0Gy twice weekly (standard dose) or with the same total dose applied in fractions of 0.5Gy three times weekly (experimental dose). Patients who did not good clinical results three month after finish of radiation were offered a reradiation with the standard dose. In all patients lateral opposing 6MV photon beams were used. The purpose of this dissertation was to measure quality of life-parameters of the study by using SF12 health survey (foreign and self assessment). Trial and dissertation analysis was performed comparing the groups after three and twelve months.

## **Results**

Ten patients had to be excluded after randomization due to withdrawal of informed consent to radiotherapy by the patients, radiotherapy with an incorrect dosage, critical missing data, missing compliance and death. The groups were comparable concerning biographical and disease data. After three months' follow-up, there was no statistical significant difference noticeable between the arms concerning quality of life parameters while an obvious improvement was seen in both groups. Analogous results were achieved after twelve month`follow-up. Patients who received a reradiatio 3 month after therapy ending showed a significant benefit from this procedure (SF12 self assessment/physiological  $p = .024$ ). The total outcome of these patients was in the end comparable to patients, who showed a good response to pain relief from the beginning on. Acute or chronic local side effects to the skin were never recorded in any group.

## **Conclusions**

Favorable laboratory results could not be translated into enhanced quality of life results perhaps due to patients' tendency marking intermediate values in SF12-questionnaire. Thus, this trial was terminated after the interim analysis (127 patients randomized). Nevertheless comparable favorable results were obtained in both groups. Therefore single doses of 0.5 Gy should be used in the future due to radiation protection. However, further trials will be necessary to explore best fractionation schedule to reduce dose furthermore. Additionally one should evaluate if a second radiation series should be given regularly, if there is clinically no risk of carcinogenesis when irradiate for benign diseases and one should compare radiation to concurrent therapies to enhance significance of radiation.

## 2 Einleitung

### 2.1 Aktueller Stand der Literatur zur Ätiopathogenese, Diagnostik und Therapie des schmerzhaften Fersenspornes als Grundlage der Studie

#### 2.1.1 Definition, Ätiologie und Prävalenz des schmerzhaften Fersenspornes

Erstmals taucht der Begriff eines „Calcaneusspornes“ im Jahre 1900 beschrieben durch Plettner im Jahresbericht der Gesellschaft für Natur und Heilkunde in Dresden auf. Plettner bezog sich auf das Vorhandensein eines Knochenspornes an der plantaren Fläche des Fersenbeines, genauer gesagt am medialen Ansatzpunkt der Plantaraponeurose. Plettner war dieser Sporn im Rahmen seiner radiologischen Nachforschungen aufgefallen (54).

Für diesen Sporn werden zur gegenwärtigen Zeitpunkt mehrere Begriffe synonym geführt, die alle die gleiche Symptomatik beschreiben. 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 Fasziitis verwendet (44). Der Einfachheit und Übersicht halber wird in dieser Dissertationsschrift im Folgenden jedoch nur noch der Begriff des **Fersenspornes** verwendet.

Anatomisch gesehen handelt es sich beim Fersensporn zumeist um einen 4-6mm langen Knochenvorsprung der dorsomedial am Ansatz der Plantaraponeurose des Os calcaneus breitbasig entspringt und nach anterior ausgezogen erscheint (**plantarer Typ, unterer Typ**). Daneben existiert ein **dorsaler (oberer) Typ**. Dieser entspricht einem verknöcherten kaudodorsalem Achillessehnenansatz am Calcaneus.

Der Sporn ist als eine reaktive bzw. sekundäre Knochenneubildung zu verstehen (s.u.). Die Spornbildung erfolgt dabei auf dem Boden einer **Insertionstendinopathie**. Der Grund hierfür sind regressive Vorgänge. Zumeist entsteht zunächst eine schmerzlose **Fibroostose**. Diese ist von einer darauf (möglicherweise aber nicht obligat) folgenden schmerzhaft-inflammatorischen **Fibroostitis** abzugrenzen.

Vor allem **Mikrotraumata** aufgrund chronischer Über- bzw. Fehlbelastung, Fußmalformationen bei flachstehendem Os calcaneus (Pronationsfehlstellungen des Fußes) und Übergewicht spielen **ätiologisch** eine wesentliche Rolle (44). Heyd et al. beschreiben zusätzlich, dass Frau-

en aufgrund schwächeren Bindegewebes zu Abflachungen des Fußgewebes/-gewölbes neigen und dadurch eine höhere Prävalenz für Fersensporne aufweisen als Männer (24). Ein vermehrtes Auftreten ist außerdem bei Menschen mit hohem BMI, M. Reiter (Reiter-Syndrom), höherem Lebensalter (> 40. Lebensjahr) sowie bei rheumatoider und chronischer Arthritis festzustellen. Der Fersensporn tritt dabei sowohl bei sportlich Aktiven wie nicht Aktiven gleichermaßen auf (42).

Die **Prävalenz** des Fersenspornes wird breitgefächert in der Allgemeinbevölkerung zwischen 8 und 88% je nach Autor in der wissenschaftlichen Weltliteratur angegeben, wobei die Inzidenz wie bereits o.g. mit progredientem Lebensalter steigt (24, 49, 69). Der plantare Typ des Fersenspornes tritt zahlenmäßig häufiger als der dorsale Typ auf. Davon abgesehen können selten auch beide Typen kombiniert auftreten (*Abb. 1*). Nach Buchbinder et al. stellt der Fersensporn mit ca. 15% den häufigsten Anteil an allen Fußsyndromen (neben Problemen an oder mit den Fußnägeln) (9).

Betroffene Patienten beschreiben Einschränkungen in ihrer Freizeit (vor allem beim Sport), aber auch im Arbeitsleben (insbesondere in Berufen mit gehender und stehender Tätigkeit). Durch die eingeschränkte aktive Teilnahme am Leben kommt es nicht selten zu sozialer Isolation und Deprivation ebenso wie zur Berufsunfähigkeit mit möglichem Entstehen sekundärer psychischer Erkrankungen (insbesondere Depressionen).

### 2.1.2 Pathophysiologie

Wie bereits unter *Kap. 2.1.1* erwähnt spielen vor allem Mikrotraumen aufgrund chronischer Überbelastung eine zentrale Rolle bei der Entstehung des Fersenspornes (27, 55, 73). Für das Entstehen des plantaren Fersenspornes bedeutet dies beispielsweise, dass die Mikrotraumen zu einem Elastizitätsverlust des knorpeligen Gewebes im Bereich des Muskelansatzes der Plantaraponeurose führen. In den geschädigten Knorpelbereichen wird nun durch Einwandern von mesenchymalen Zellen fibröses Narbengewebe gebildet, welches nach Einsprießen von Gefäßen langsam in Richtung der Trajekturen ossifiziert (**akutes Stadium**) (11). Im **chronischen Stadium** entsteht durch degenerative Veränderungen eine lokale Entzündung der Plantaraponeurose, welche für den Patienten klinisch schmerzhaft sein kann. Eine sogenannte **Plantarfasziitis** entsteht (49). Histopathologisch lassen sich im chronischen Stadium vor allem degenerative Veränderungen (Kollagennekrosen) sowie angiofibroplastische Proliferationen

sichern (67). Analoge Prozesse spielen auch beim selteneren dorsalen Typ eine Rolle und sollen deshalb nicht gesondert dargestellt werden.

### 2.1.3 Symptomatik

Während Fersensporne radiologisch häufig nachgewiesen werden können, besteht eine parallele klinische Symptomatik deutlich seltener (> *Kap. 2.1.1*). Die klinische Symptomatik besteht aus stechenden Schmerzen, typischerweise am Ansatzpunkt der Plantaraponeurose. Diese Schmerzen lassen sich palpatorisch am mediodistalen Rand des Tuber calcanei auslösen. Die genannten Schmerzen können in den Fuß, die Wade oder auch in beide Richtungen ausstrahlen. Sie können sich **plötzlich oder kontinuierlich** progredient entwickeln. Fersenstand und Fersengang sind meist nicht möglich. Typischerweise treten die Schmerzen mit einem Maximum bei Belastung, nach dem Aufstehen am Morgen (sog. **Anlaufschmerz**) sowie nach Ruhephasen mit anschließender erneuter Belastung auf. Dauerhafte sowie nächtliche Schmerzen ohne direkte Reizung der Ferse sind aber ebenso möglich. Letzteres macht das Schmerzbild insgesamt inhomogen und unvorhersehbarer. Eine Korrelation zwischen der Größe des Fersenspornes und seiner Schmerzausprägung kann ebenfalls **nicht** hergestellt werden. Außerdem entwickeln sich die Schmerzen häufig erst Wochen bis Monate, nachdem der Fersensporn bereits anatomisch entwickelt ist (44).

### 2.1.4 Diagnostik

Das (Standard-)Röntgenbild stellt letztlich den objektiven Beweis für das Vorhandensein des knöchernen Sporns dar: **Standardröntgenaufnahmen erfolgen im lateralen Strahlengang**. Sie sind in der Lage, am betroffenen Fuß den dorn- oder spornartigen knöchernen Vorsprung in Form einer Verschattung (Radioopazität) entweder in Projektion auf den medialen Anteil des Tuberculum calcanei (plantarer Typ; *Abb. 1, Abb. 3*) oder am kaudalen Ansatz der Achillessehne (dorsaler Typ; *Abb. 1*) darzustellen und radiologisch beispielsweise von Differentialdiagnosen wie etwa einer Haglund-Deformität abzugrenzen.

Eine radiologisch erkennbare zusätzliche vorliegende Sklerosierung und Periostverdickung am Tuber calcanei und eine Verbreiterung des Fersen-Fettpolsters deuten auf eine zusätzlich vorliegende Plantarfasziitis hin.

**Abb. 1:** Kombiniertes dorsales und plantares Fersensporen im lateralen Strahlengang eines Standardröntgenbildes (Dr. Krehbiel, St. Ingbert).



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 (49). Ebenso eingesetzt werden kann zur Darstellung der Weichteilstrukturen das **MRT**, wenngleich diese mit höheren Kosten verbunden ist als die sonographische Beurteilung. Die Vorteile der MRT gegenüber der Sonografie liegen in der besseren Auflösung sowie im besseren Weichteilkontrast woraus eine höhere Sensitivität resultiert. Als Hinweis auf eine pathologische Veränderung der Plantaraponeurose kann in der MRT der Durchmesser der Faszie hinzugezogen werden: Ist dieser größer 200% der üblichen ca. 3mm spricht man von einem pathologischen Befund (49).

Weiterhin kann bei unklarem Befund die **Szintigraphie** eingesetzt werden. Ohne akute Inflammation ist das Szintigramm jedoch negativ. Im akuten Stadium der Plantarfasiitis kann

man jedoch hoch sensitiv pathologische Vorgänge darstellen, wodurch sich die Szintigraphie auch für die Verlaufsdokumentation der Krankheit eignet (49).

Um jedoch aus dem Röntgenbefund eine Behandlungsnotwendigkeit abzuleiten sind aber weiterhin **klinisches Bild und Anamnese** mitentscheidend.

### 2.1.5 Differentialdiagnostik

Klinisch und radiografisch müssen von den Fersenspornen einige Differentialdiagnosen abgegrenzt werden. Plantar sind dies insbesondere eine Calcaneusstressfraktur, Nerveinklemmungen (Endäste des *N. tibialis posterior*, lumbale Radikulopathien) oder Neurome, ein Fersenspolstersyndrom oder plantare Warzen sind in Betracht zu ziehen. Dorsal sind als entscheidende Differentialdiagnosen die Achillodynie/Achilles-Tendinopathie, eine Haglund-Deformität und (im Kinder-/Adoleszentenalter) die Sever'sche Erkrankung (Apophysitis calcanea) abzugrenzen (75).

### 2.1.6 Therapieoptionen

Grundsätzlich wird unterschieden zwischen einer **konventionellen** und einer **operativen Therapie**.

#### ***1) Konventionelle Therapie***

Die konventionelle Therapie hat das Ziel, die durch den Fersensporn ausgelösten sekundären Entzündungsreaktionen sowie die dadurch ausgelösten Schmerzen zu reduzieren. Hierbei werden grundsätzlich empfohlen:

- Gewichtsreduktion,
- systemische (orale) Einnahme analgetischer und antiphlogistischer Medikamente,
- orthopädische Schuheinlagen, Taping, Dehnung und Entlastung des Fußes,
- Krankengymnastik,
- lokale Injektionen (beispielsweise mit Kortikosteroiden oder Platelet-Rich-Plasma),
- Kühlung, aber auch Wärmebehandlung,
- Lasertherapie,
- Schockwellentherapie (extrakorporale Schockwellentherapie [ESWT]) und die

- Radiotherapie (> 3): sie wird insbesondere empfohlen nach dreimonatiger Anamnese für den schmerzhaften Fersensporn und bei unzureichendem Erfolg der Alternativtherapien (2, 7, 44).

Bevorzugte konventionelle Therapieansätze sind insbesondere **lokale Injektionen mit Kortikosteroiden und Lokalanästhetika** ebenso wie die systemische orale Einnahme von **NSAIDs** (Non-steroidal anti-inflammatory drug(s)) und die ESWT (13, 39, 41, 69, 70). Der Einsatz lokaler (injizierbarer) Kortikosteroide kann selten zu Komplikationen wie der Ruptur der Plantaraponeurose führen. Die **Iontophorese** ist eine Möglichkeit, Kortikosteroide mit reduzierterem Komplikationsprofil und in einer reduzierten Dosis einzubringen (1, 21).

Die **ESWT** ist in der Lage, eine lang anhaltende vollständige Analgesie in bis zu 68% aller Fälle zu erreichen (71). Neuere Studien zeigen, dass die Hochenergie-ESWT sogar in der Lage ist, dieses Ergebnis in bis zu 81% aller Patienten innerhalb von 6 Wochen nach Therapie zu erzielen. Zusätzlich hatten insgesamt 96% der Patienten dieser Studie von Metzner und Dohnalek eine mindestens 30%ige Reduktion ihrer vor Therapie aufgezeichneten VAS-Punkte sogar noch 73 Monate nach der Therapie (43). Die Anwendung verschiedener Applikationsmodi der Schockwellentherapie (extrakorporelle vs. intrakorporelle Therapie mithilfe eines nadelförmigen Ultraschallmitters) machen bezüglich der klinischen Ergebnisse bisher keinen Unterschied (74). Nach Maier et al. stellt ein im prätherapeutischen MRT diagnostiziertes calcaneares Knochenmarksödem einen guten Prognoseparameter für das erfolgreiche Ansprechen der ESWT dar (39).

Daneben steht die **Low-Level-Laser-Therapie** (LLLT) als therapeutisches Verfahren zur Verfügung. Dieses therapeutische Verfahren hat sich in den vergangenen 30 Jahren in der Therapie von Weichgewebeverletzungen sowie schmerzhaften Zuständen etabliert. Eine aktuelle Arbeit von Macias et al. aus 2015 konnte beispielsweise plazebokontrolliert eine signifikante Schmerzreduktion (anhand VAS bestimmt) und Funktionsverbesserung (anhand Foot Functional Index und Doppler-Ultraschall) der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe feststellen (38).

Ein sogenanntes **calcaneare Taping** stellt eine weitere therapeutische Option dar. Sie ist nach Hyland et al. dem Dehnen der Plantaraponeurose sowie der Placebogruppe überlegen (gemessen mit einer VAS und einer patientenspezifischen funktionellen Skala). Letztere zwei zeigten zwar auch einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine Behandlung). Dennoch waren die Effekte des calcanearen Tapings am ausgeprägtesten. Als kosten-

und risikoarmes therapeutisches Verfahren scheint das calcaneare Taping somit auch eine direkt wirkende Alternative zu anderen konventionellen therapeutischen Methoden zu bieten (29).

**Einlagesohlen** werden ebenfalls häufig (allein oder in Kombination) angewandt. Als non-invasives und einfaches Verfahren haben sie allein angewandt einen gering funktionsverbessernden und schmerzreduzierenden Kurzzeiteffekt (verglichen mit Placebo). Signifikante funktionelle und schmerzreduzierende Langzeitergebnisse lassen sich nicht feststellen, wie Landorf et al. in einer der wenigen hierzu gut konzipierten randomisierten Studien zeigen konnte (35).

Als neues konservatives Verfahren wird weiterhin die **lokale Injektion von Platelet-Rich-Plasma** diskutiert. Van Egmond et al. konnten zeigen, dass der Foot Functional Index in 80% der Patienten eines Kollektivs aus 61 Füßen signifikant abnahm (77).

Ein therapeutischer Vergleich genannter Verfahren mit einem hohen Grad an Evidenz existiert wie bereits bei der Einzelvorstellung angeklungen bisher nur unzureichend in der wissenschaftlichen Literatur. Darüber hinaus sind prospektive-randomisierte Studien selten. Die wenigen Vorhandenen umfassen häufig nur kleine Fallzahlen oder sie enthalten strukturelle oder anderweitige Defizite im Studiendesign, die eine Verallgemeinerung ihrer Ergebnisse schwer fallen lassen (5).

### **2) Chirurgische Therapie:**

Bei Versagen genannter konventioneller therapeutischer Maßnahmen kann eine operative Therapie erwogen werden. Etablierte Verfahren sind die **Fasziotomie** und die **Exostosektomie**. Generell wird zwischen **offenem und endoskopischem Vorgehen** unterschieden. Die Wahl zwischen beiden Optionen wird individuell abgewogen. Grundsätzliche Risiken sind bei beiden Vorgehensweisen mögliche Infektionen, persistierende Schmerzen trotz Therapie, neurologische Schäden und Frakturen des Fersenbeins (3).

Der Vorteil eines endoskopischen Vorgehens liegt in einem minimalinvasiven Vorgehen, allerdings zuungunsten der Übersicht des Behandlers. Letzteres birgt das Risiko iatrogenen Schäden. Eine Studie mit 870 Patienten konnte zeigen, dass es letztendlich nur bei 3% aller Patienten mit schmerzhaftem Fersenbeinsporn zu einer chirurgischen Therapie kommen musste (62). Jarde et al. berichteten in einer weiteren Studie von 24 guten bis sehr guten Ergebnissen bei 38 Teilnehmern über einen Nachsorgezeitraum von minimal 1 Jahr (30). Für

einen postchirurgischen Erfolg stellt grundsätzlich die Belastung des Fußes in der ersten Zeit nach der OP einen wichtigen prognostischen Faktor dar: Eine Überbelastung sollte hier dringend vermieden werden (32).

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 (16). Cottom und Maker beschreiben ganz aktuell ein **endoskopisches Debridement** als innovatives Verfahren, das die Integrität der plantaren Faszie erhält und ein akzeptables Outcome generiert (14).

Jedoch müssen bei chirurgischen Eingriffen auch die bereits angeklungenen Komplikationen beachtet werden, welche sich neben Schmerzen auch in Infektionen, Wundheilungsstörungen sowie Calcaneusfrakturen äußern können (76).

### ***3) Die besondere konventionelle Therapie: Radiotherapie***

#### **2.1.6.1.1 Wirkung der Strahlentherapie bei der Behandlung gutartiger Erkrankungen inklusive des schmerzhaften Fersensporns**

Bereits 1933 beschreibt von Pannewitz wünschenswerte sowie **irreversible morphologische (antiphlogistische) Veränderungen nach Radiatio** gutartiger Erkrankungen (53).

Auch für die Bestrahlung des schmerzhaften Fersensporns wurde diese Vermutung schon seit langem angenommen. Frühe Studien wiesen darauf hin, dass es nach Radiatio zu einer lokalen Änderung des Gewebe-pH-Werts kommt (37, 81). Neuere Studien der vergangenen 15 Jahre weisen hingegen darauf hin, dass vor allem Faktoren auf molekularer Ebene eine entscheidende Rolle spielen und dass **Einzeldosen zwischen 0,3 und 0,7Gy** effektiver antiphlogistisch wirkend zu sein scheinen als höhere: So beschreiben Hildebrandt et al. eine gleichwertige Verringerung der E-Selektin-Präsentation bei Einzeldosen von 0,3-0,6Gy mit einhergehender geringerer Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen (26). 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. Die Apoptoserate dieser Zellen zeigte sich im Bereich von 0,3Gy - 0,5Gy maximal. Zusätzlich wiesen Endothelzellen in weiteren Untersuchungen wiederum eine maximale Induktion von TGF- $\beta$ 1 und IL-6 bei 0,5Gy auf (56, 57, 61).

In einer weiteren Publikation beschreiben Rödel et al. ein Maximum an NF- $\kappa$ B DNA-Bindungsaktivität bei 0,5Gy sowie eine maximale Sekretion von TGF- $\beta$ 1 bei 0,5Gy (57). TGF- $\beta$ 1 spielt hierbei eine Rolle bei der Adhäsion von PBMCs an das Endothel: So sinkt mit steigender Sekretion deren Adhäsion (59). Für die LPS-induzierte Leukozytenadhäsion konnte ebenfalls bei einer Dosis von 0,3Gy die stärkste Reduktion nachgewiesen werden (4). Nach Voll et al. kommt es bei durch LPS aktivierten Makrophagen in Gegenwart von apoptotischen Zellen zu einer Verringerung der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 bei gleichzeitig gesteigerter Expression des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 (78).

Makrophagen, die in inflammatorische Regionen einwandern, bilden über die Expression von induzierbarer Stickoxidsynthase (iNOS) Stickoxid (NO), wodurch sowohl zytotoxische wie auch immunmodulatorische Effekte vermittelt werden. Bei in vitro Bestrahlung im Bereich von 0,6Gy - 1,25Gy Einzeldosen kam es zur reduzierten NO-Produktion sowie iNOS-Protein-Expression (56).

Neuere Studien geben Hinweise auf weitere ultrastrukturelle Effekte: So konnten Gaipl et al. zeigen, dass bereits der Einsatz von Einzeldosen von 0,3Gy bei der Bestrahlung zu einem Maximum beim aktivitätsinduzierten Zelltod in polymorphnukleären Zellen führt (19). Weitere inzwischen beschriebene Effekte sind eine reduzierte CCL-20-Chemokin-Expression, eine reduzierte Adhäsion von Granulozyten an das Endothel betroffener entzündeter Regionen und eine verstärkte Aktivität von AP-1 an die DNA (58). Ebenso konnte in einer weiteren aktuellen Arbeit gezeigt werden, dass es bei einer niedrig-dosierten Radiatio (mit einem Maximum bei 0,5Gy Einzeldosen) es zur Aktivierung der Glutathionperoxidase in EA.hy926-Endothelzellen und humanen dermalen mikrovaskulären Endothelzellen (HMVEC) bei gleichzeitig verringerter Expression und DNA Bindeaktivität des Nuclear factor E2-related factor 2 kommt (36).

Ein aktuelles Review betont zum einen, dass es bei Einzeldosen von 0,5-0,7Gy zu einer verstärkten Expression des X-linked inhibitor of apoptosis-Protein sowie TGF- $\beta$ 1 kommt sowie eine reduzierte Expression von E-Selectin, L-Selectin, Interleukin-1 und CCL20 in Makrophagen und polymorphnukleären Zellen eintritt (60). Ein weiteres Review zeigt in Ergänzung hierzu in vivo an der Maus erhöhte Level von Hemioxygenase-1 bei Bestrahlungseinzeldosen von 0,5Gy im Rahmen akuter Entzündungen (66).

### **2.1.6.1.2 Risiken der Strahlentherapie bei der Radiatio des schmerzhaften Fersensporn**

Bis zum aktuellen Zeitpunkt wird die Strahlentherapie des schmerzhaften Fersensporn weiterhin nur spät im therapeutischen Verlauf und häufig nur nach vielen andersartigen Vorbehandlungen eingesetzt. Gründe hierfür sind Vorbehalte: Angst vor Tumorinduktion, Gonadenschädigung sowie lokalen Nebenwirkungen wie Rötungen (12, 70). Im Bereich niedrigdosierter Bestrahlung hat sich eine Tumorinduktion jedoch bis zum aktuellen Zeitpunkt nie nachweisen lassen. Lediglich in der Theorie anhand mathematischer Berechnungen konnte die potentielle Induktion von Tumoren belegt werden (8). Surenkok et al. nennen hierzu beispielsweise ein rechnerisches Risiko postradiärer sekundärer Lymphome von 1,3% (72). Auch schwerwiegende lokale Nebenwirkungen wurden nie beobachtet (33, 46, 64). Die insbesondere bei jungen Patienten diskutierte Gonadenschädigung kann von der Hand gewiesen werden, da bei der Radiotherapie gutartiger Erkrankungen die Gonadendosis lediglich in der Größenordnung einiger konventioneller Röntgenaufnahmen liegt und daher genetische Veränderungen der Keimzellen nicht zu erwarten sind (17, 18, 68, 81, 82). Sautter-Bihl et al. berichten beispielsweise von Gonadendosiswerten um 1,2mSv -2,5 mSv (63).

### **2.1.6.1.3 Entwicklung der niedrigdosierten Radiatio als therapeutische Option beim schmerzhaften Fersensporn**

Der nutzbringende Effekt (Schmerzreduktion in 65-90% der Patienten) der Strahlentherapie auf den schmerzhaften Fersensporn ist bereits seit den 1960er Jahren bekannt und seitdem zahlreich beschrieben worden (6, 33, 40, 44, 65, 79, 82). Dennoch bestand noch Mitte der 1990er Jahre ein gewisser Zweifel der Strahlentherapie gegenüber und es gab Autoren, die die Wirkung der Strahlentherapie lediglich einem Placeboeffekt zuschrieben (65). Nachwievor bestehen beispielsweise große Vorbehalte der Strahlentherapie gegenüber in Nordamerika, weshalb sie dort zur Behandlung des schmerzhaften Fersensporn bis dato nicht eingesetzt wird.

Die ersten randomisierten Daten wurden schließlich 1970 wissenschaftlich beschrieben und publiziert (20). Sie zeigten damals noch keinen Unterschied in der Schmerzreduktion zwischen Therapiearm und Placeboarm. Allerdings wies das Studiendesign dieser ersten Studie erhebliche Mängel auf.

Etwa 25 Jahre später untersuchten Seegenschmiedt et al. den Effekt der Radiatio in drei verschiedenen Fraktionierungsschemata (Gesamtdosis/Einzeldosis: 12Gy à 1Gy, 3Gy à 0,3Gy, 5Gy à 0,5Gy). Sie fanden dabei den besten **schmerzreduzierenden Effekt** bei Gesamtdosen von 12Gy (Einzeldosen zu 1 Gy) und 5Gy (Einzeldosen zu 0,5Gy). Leider war die Gesamtdosis in den Gruppen inkonstant. Dennoch ergab sich ein erster klinischer Hinweis, dass bereits Einzeldosen à 0,5Gy und eine reduziertere Gesamtdosis einen positiven klinischen Effekt erzielen könnten (69).

Eine der ersten modernen randomisierten Studien wurde von Heyd et al. 2007 publiziert (25). Sie verglichen eine Gesamtdosis von 3Gy (Einzeldosis 0,5Gy) mit einer Gesamtdosis von 6Gy (Einzeldosen à 1Gy), ohne einen statistisch signifikanten Unterschied in der Schmerzreduktion zwischen den Gruppen feststellen zu können. Auch bei dieser Studie war leider die Gesamtdosis nicht konstant gehalten worden.

Muecke et al. untersuchten im selben Jahr prognostische Faktoren für einen langandauernden Behandlungserfolg bei der Bestrahlung des schmerzhaften Fersensporn in einer großen retrospektiven Multicenterstudie mit 502 Patienten (47). Sie fanden signifikante, prognostisch günstige Faktoren für einen Therapieerfolg für ein Patientenalter > 58 Jahren, Patienten mit lediglich einer Behandlungsserie und der Einsatz von hochenergetischen Photonen. In einer aktuelleren Studie wird ein Böhler-Winkel  $\leq 30^\circ$  mit einem besseren Therapieanprechen auf eine Radiatio in Verbindung gebracht (34). In einer ebenfalls aktuellen Studie von Hermann *et al.* werden weitere therapierelevante prognostische Faktoren zusammengefasst. Mit einem guten Outcome sind hiernach korreliert: Fersensporne <6,5mm, Schmerzanamnesedauer von <12 Monate, Patienten >53 Jahren. Weiterhin konnte diese Arbeit zeigen, dass die Feldgröße reduziert werden kann, ohne den therapeutischen Erfolg zu mindern (ausreichend: schmerzhafte Region mit einer 2cm Sicherheitssaum) (23). Dieser Standard fand auch Einsatz in dieser Studie.

Der analgetische Effekt der Radiatio beim schmerzhaften Fersensporn wurde klinisch letztendlich durch Niewald et al. klinisch bewiesen (49, 50). Sie verglichen den Effekt einer Standarddosis (Gesamtdosis 6Gy, Einzeldosis 1Gy) mit der einer sehr niedrigen Gesamt- und Einzeldosis (0,6Gy/0,1Gy). Hierbei zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Standarddosis. Der dabei erzielte analgetische Effekt konnte noch mindestens 1 Jahr weiterhin nachgewiesen werden.

Eine aktuelle Studie von Ott et al. konnte den analgetischen Effekt bestätigen. Es fanden sich hierne zwar keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Schmerzverbesserung nach Radia-

tio bei Einzeldosen von 6x 0,5Gy vs. 6x 1Gy (51). Allerdings konnte durch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gezeigt werden, dass auch eine Gesamtdosis von 3Gy (gemäß dem ALARA-Prinzip) und Einzeldosen von 0,5Gy ausreichend erscheinen. Dies führte in vielen deutschen radiotherapeutischen Instituten dazu, dass sich neuerdings eine Standardgesamtdosis von 3Gy etablierte. Nichts desto trotz zeigte jedoch auch diese Studie keine konstante Gesamtdosis, um eine bessere Vergleichbarkeit der Therapiearme zu gewährleisten.

In Fällen mit geringem oder nicht eintretendem analgetischem Effekt bei erstmaliger Radiotherapie hat sich eine zweite Bestrahlungsserie inzwischen therapeutisch etabliert. Hautmann et al. konnten zeigen, dass eine solche zweite Serie sehr effektiv sein kann (22).

Bedingt durch die genannten Studien wurde ganz aktuell in Deutschland die **Therapieleitlinie durch die DEGRO** (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) aktualisiert (S2e), die die gewonnenen Erkenntnisse zu einem therapeutischen Standard zusammengefasst hat. Diese empfiehlt eine Gesamtdosis zwischen 3 und 6 Gy in 2-3 Einzelfractionen die Woche und Einzeldosen zwischen 0,5 und 1Gy (52). Sie lässt die Frage nach einer definitiven Gesamtdosis und einer definitiven Einzeldosis (auch unter der Prämisse des ALARA-Prinzips) jedoch abschließend weiterhin unbeantwortet.

## 2.2 Ziel der Arbeit / Fragestellung

Was alle genannten klinischen Radiotherapiestudien zum schmerzhaften Fersensporn gemeinsam haben ist, dass beim Vergleich der Einzeldosen von 0,5Gy gegen 1Gy bisher nie eine identische Gesamtdosis gewählt wurde, so dass aktuell zumeist Gesamtdosen von 3Gy bei 0,5Gy Einzeldosen mit Gesamtdosen von 6Gy bei 1Gy Einzeldosen verglichen wurden (Schema zumeist 6 x 0,5Gy versus 6 x 1Gy).

Anhand der Hinweise einer Überlegenheit von Fraktionsdosen von 0,3-0,7Gy auf molekularer Ebene sollte anhand dieser Studie überprüft werden, ob 0,5Gy Einzeldosen bei gleicher Gesamtdosis von 6Gy Einzeldosen von 1Gy (hinsichtlich Schmerzkontrolle, Lebensqualitätsverbesserung und lokal auftretender Nebenwirkungen) überlegen sind. Überprüft werden sollte diese These im Rahmen dieser Doktorarbeit anhand des Parameters **Lebensqualitätsverbesserung in Fremd- und Eigenbeurteilung** mithilfe des standardisierten **SF12-Fragebogens**.

(Der weitere Studienparameter Schmerzverbesserung wurden anhand des Calcaneodynie-Scores (CS) nach Rowe sowie der Visuellen Analogskala (VAS) im Rahmen der Gesamtstudie durch Herrn Benjamin Prokein im Rahmen einer weiteren Dissertation untersucht.)

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studienregistrierung und Veröffentlichung

Die Studie, die Grundlage dieser Dissertationsschrift ist, wurde mit der Nummer **DRKS00004458** beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) angemeldet. Das Studienprotokoll erhielt ein positives Votum durch die Saarländische Ethikkommission (**Nummer 14/07 vom 05.09.2012**). Zusätzlich wurde die Studie vor Beginn durch ein unabhängiges **Expertengremium der DEGRO** (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) als therapeutische Strahlenanwendung im Rahmen der Heilkunde beurteilt (Beurteilung vom 20.08.2012).

### 3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patienten

Die **multizentrische Phase-III-Studie** die dieser Dissertation zugrunde lag, wurde in Kooperation mit den **Universitätskliniken Mainz und Regensburg** durchgeführt. Es wurden nur Patienten randomisiert, bei welchen folgende **Einschlusskriterien** (gemäß Studienprotokoll) obligat erfüllt waren:

- Klinischer Nachweis eines schmerzhaften plantaren Fersenspornes mit einer Anamnese-dauer von  $\geq 6$  Monaten
- Radiologischer Nachweis des Spornes (im konventionellen Röntgenbild ausreichend)
- Vorliegen einer unterschriebenen Patienteneinwilligung zur Studienteilnahme

Fakultativ beziehungsweise als zusätzliche Einschlusskriterien wurden definiert:

- der sonographische, kernspintomographische oder szintigraphische Nachweis einer Entzündung am Ansatz der Plantaraponeurose
- eine bestehende typische klinische Symptomatik mit Druckdolenz am Tuber calcanei mediale
- bestehende typische funktionelle Defizite: Einschränkung der schmerzfreien Gehstrecke
- Genügender Allgemeinzustand (d.h. Karnofsky-Index  $\geq 70\%$ )
- Alter  $\geq 40$  Jahre

Eingeschlossen wurden zusätzlich Patienten, die in anderen Therapieformen kein Ansprechen zeigten. Die Einnahme von analgetischen Medikamenten vor und nach Aufnahme in die Studie war kein Ausschlusskriterium.

Als **Ausschlusskriterien** bzw. als ungeeignet für die Studie wurden hingegen folgende Patienten definiert:

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

Eine Operation oder Schockwellentherapie nach Randomisierung führte zum Studienabschluss.

Ein- und Ausschlusskriterien wurden in einem speziellen Dokumentationsbogen vermerkt (**IN**), ebenso wie die allgemeinen Patientendaten (**PD**).

### 3.3 Informed consent und Studiendiagnostik

Es erfolgte im Anschluss an die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eine mündliche sowie schriftliche Aufklärung durch den Studienleiter (Prof. Dr. Marcus Niewald), welche durch Ausfüllen des Patientenaufklärungsbogens (**PA**) und des Patienteneinwilligungsbogens (**PE**) verifiziert wurde. Die Aufklärung umfasste folgende Themen:

- Informationen zur Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung,
- Aufklärung über diverse Behandlungsmöglichkeiten 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 im Allgemeinen und im Speziellen bei der Bestrahlung des Fersenspornes,
- Erforderliche Mitarbeit/Compliance des Patienten,
- Datenweitergabe zur wissenschaftlichen Auswertung,

- Entscheidungsfreiheit zur Teilnahme an der Studie und die jederzeit gegebene Möglichkeit, die Einwilligung ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen,
- Datenschutz.

Vor Aufnahme in die Studie erfolgte zusätzlich eine ausführliche initiale Diagnostik, welche eine standardisierte Anamnese, standardisierte klinisch-orthopädische Untersuchung sowie ein laterales Röntgenbild des betroffenen Fußes mit pathognomonischem Nachweis eines Fer-senspornis regio Tuberculum calcanei beeinhaltete.

### 3.4 Fallzahlplanung, Randomisierung und statistische Auswertung

Basierend auf vorangegangenen von Niewald et al. publizierten Studien (49, 50) wurde eine **Fallzahlplanung** durchgeführt. Sie ergab eine Anzahl von 120 Patienten pro Therapiearm, die nach Bestrahlung über einen Zeitraum von 48 Wochen weiter nachuntersucht werden sollten (eingerechnet eine Drop-out-Rate von 10%). Nach 120 Patienten mit vorhandener U2-Nachuntersuchung wurde eine Zwischenanalyse (s.u.) durchgeführt.

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 (s.o.), wurde per Fax ein Formular (Randomisierungsbogen, **RA**) an das Institut gesendet. Entsprechend der Randomisierungsliste wurde dort der Therapiearm (A oder B) eingetragen, und das Formular zurück geschickt. Der Patient wurde fortan anhand der Patientennummer, der Initialen sowie des Geburtsdatums pseudonymisiert.

Die **Dokumentation** erfolgte auf den hierfür vorgesehenen Dokumentationsbögen (s.o.) durch den Doktoranden und den Studienleiter. Plausibilitätsprüfungen wurden beim Übertragen der Daten von den Bögen in die Datenbank durchgeführt. Bei fehlenden Werten in den Bögen erfolgte wenn möglich eine telefonische Nachbefragung der Patienten oder wenn nicht möglich eine Rekonstruktion der Daten, um Datenverluste zu minimieren. Dadurch konnten sowohl Datenkonsistenz als auch Vollständigkeit sichergestellt werden.

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** beziehungsweise dem **exakten Test nach Fischer**. Die Variablen zur Messung der Lebensqualität waren nicht normalverteilt (**Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest**). Daher erfolgte der Gruppenvergleich mit dem **Mann-Whitney-U-Test**. P-Werte  $\leq 0,05$  wurden als statistisch signifikant betrachtet.

### 3.5 Studienendpunkte und Tools zur Lebensqualitätsbeurteilung

Als primärer Endpunkt dieser Dissertation wurde der **SF12-Summenscore** (Gesamtscore) definiert. Dieser greift zur Lebensqualitätsbeschreibung und -überprüfung 12 Einzelfaktoren (**körperliche und psychische Items**) auf. Der SF12 (**Short Form 12**) stellt die Kurzversion des in orthopädischen Studien oft eingesetzten SF36 dar. Diese Kurzform gilt als valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wurde bereits zahlreich in strahlentherapeutischen Studien erfolgreich angewendet (31, 45, 80). Er wird zur Fremd – und Eigenbeurteilung angeboten. Hohe Summenscores entsprechen dabei einer guten Lebensqualität. Die in den Nachuntersuchungsintervallen dieser Studie gebildeten Differenzen (zwischen höherem und niedrigerem Zeitintervall) zeigten bei positiver Differenz eine Verbesserung der Lebensqualität an, negative entsprechend eine Verschlechterung (10). Sekundäre Endpunkte waren die SF12-Einzelscores (Einzelvariablen) und das beschwerdefreie Intervall (28). Die entsprechenden SF12-Dokumentationsbögen mussten obligat (wie die übrigen Dokumentationsbögen) ausgefüllt werden (**SF12-Fremdbeurteilung und -Eigenbeurteilung**).

### 3.6 Therapie- und Studienschema

Sofern der Patient die Einschlusskriterien erfüllt hatte und erfolgreich randomisiert wurde, erfolgte ein Ausgangsbefund der zu untersuchenden Parameter als initiale Untersuchung 0 (**U0**). Zu diesem Zeitpunkt wurden folgende Befunde bzw. Untersuchungsbögen aufgenommen, um später den Therapieerfolg mit dem Ausgangsbefund objektiv vergleichen zu können:

- SF12 Fremdbeurteilung (im folgenden nur noch als „fremd“ bezeichnet) und Eigenbeurteilung (analog kurz als „eigen“ bezeichnet)
- CS und VAS

Hiernach wurde gemäß Randomisierung (s.o.) die therapeutische Radiatio anhand eines der beiden Therapiearme (A oder B) aufgenommen:

- **Arm A:** Gesamtdosis von 6Gy, Einzelfraktionen zu 1Gy. Die Einzeldosen wurden zweimal wöchentlich im größtmöglichen zeitlichen Abstand (Montag und Donnerstag oder Dienstag und Freitag) appliziert. Daraus ergab sich ein Gesamttherapiezeitraum von 3 Wochen. Der letzte Bestrahlungstermin diente als zeitliche Orientierung für die Folgeuntersuchungen: von diesem Datum ausgehend erfolgten die Nachuntersuchungen im 6 Wochen Takt.
- **Arm B:** ebenfalls Gesamtdosis von 6Gy, Fraktionsdosen von 0,5Gy. Die Applikation erfolgte dreimal wöchentlich im größtmöglichen zeitlichen Abstand (Montag/Mittwoch/Freitag). Daraus ergab sich hier ein Gesamttherapiezeitraum von 4 Wochen. Die letzte Applikation diente analog auch hier als zeitliche Orientierung für den Beginn der Nachsorgetermine.

Nach Bestrahlungsende erfolgten im Abstand von je 6 Wochen die Nachuntersuchungen bis zu einem Gesamtzeitraum von 48 Wochen:

- **Objektive Verlaufskontrolle** durch klinische Untersuchung und simultane Erhebung der Parameter SF12 (eigen und fremd), VAS, CS und Nebenwirkungen (**NW**) nach 6 Wochen (**U1**), 12 Wochen (**U2**), 24 Wochen (**U4**), 36 Wochen (**U6**) und 48 Wochen (**U8**)
- **Subjektive Verlaufskontrolle** durch Zusendung eines SF12-Fragebogens (eigen) sowie eines VAS-Fragebogens an den Patienten/die Patientin nach 18 Wochen (**U3**), 30 Wochen (**U5**) und 42 Wochen (**U7**). Diese Bögen durften alternativ an die Studienleitung gesandt oder beim nächsten Nachsorgetermin mitgebracht werden. Spätestens bei letztgenanntem nächsten Nachsorgetermin wurde deren Rücklauf kontrolliert.

Insgesamt ergaben sich somit 8 dokumentierbare Verlaufskontrollen subjektiver und objektiver Natur insgesamt nach beendeter Bestrahlung. Nach der U8 nach 48 Wochen wurde zusätzlich der Abschlussbogen (**AB**) ausgefüllt und den Patientenunterlagen beigelegt.

Bei nicht Ansprechen der Therapie oder gar Verschlechterung der Symptomatik wurde dem Patienten frühestens 12 Wochen nach abgeschlossener Bestrahlung zum Termin der U2-

Nachuntersuchung eine Zweitbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 3, alternativ 6Gy und Einzeldosen von 0,5, alternativ 1Gy (zweimal wöchentlich) angeboten (**Salvage-Therapie**). Die Empfehlung zur Durchführung einer Reradiatio und ihrer Dosierung fußt auf Empfehlungen von Hautmann et al. und der 1. Version der S2e Leitlinie Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen von Ende 2013 (22, 48). Auch Patienten mit Reradiatio wurden anschließend über den Zeitraum von 48 Wochen nachuntersucht und gesondert in der Studie vermerkt und statistisch ausgewertet.

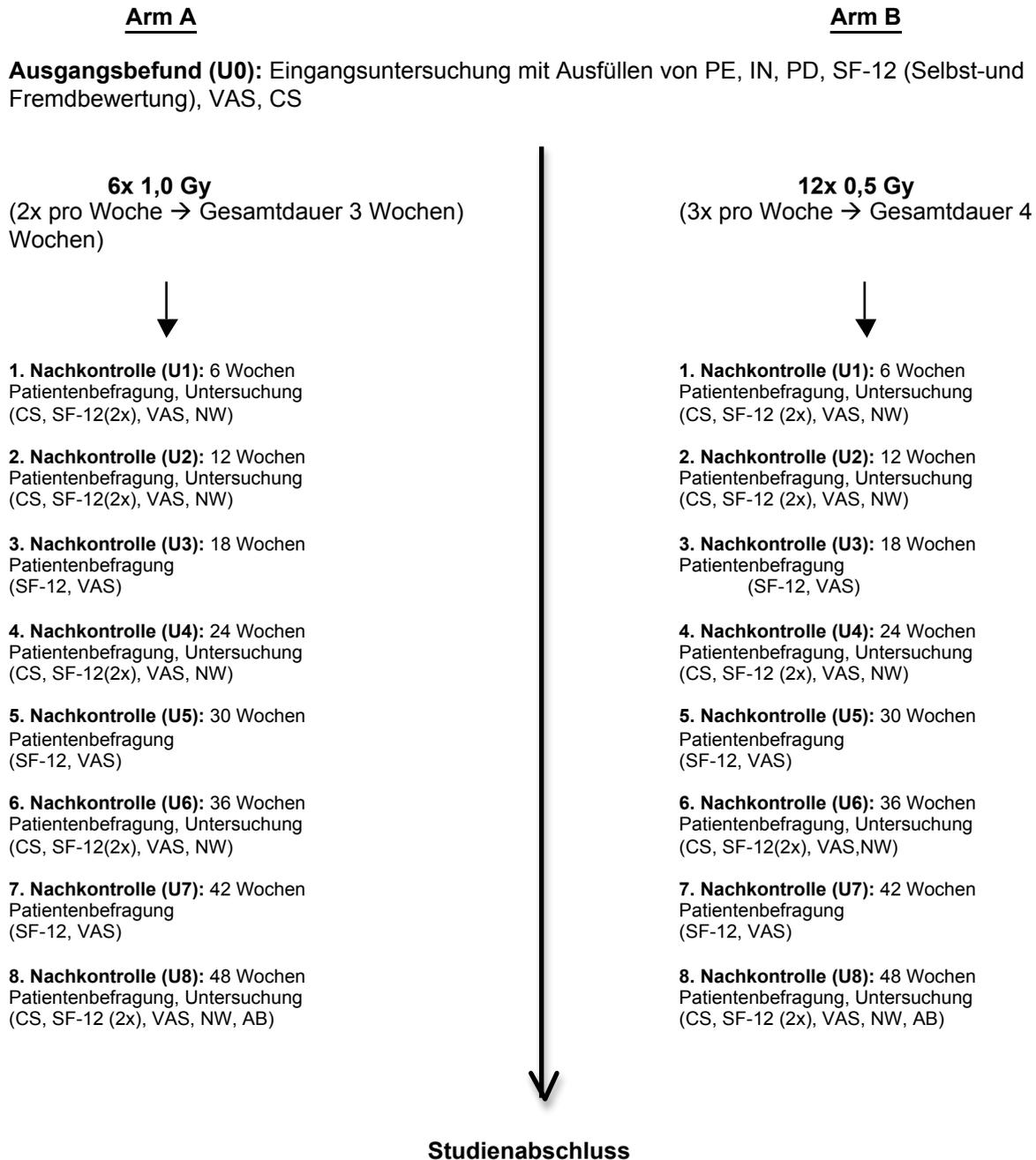
*Abb. 2* (folgende Seite) zeigt zusammenfassend das Therapieschema und die Nachuntersuchungsperiode im Überblick. Das Studienprotokoll wurde weiterhin im Detail von Holtmann et al. veröffentlicht (28).

### 3.7 Verwendetes Bestrahlungsgerät und Bestrahlungstechnik

Die Applikation der Radiatio erfolgte mittels **6MV-Photonen** eines **Linearbeschleunigers** der Firma Siemens (Oncor® bzw. Artiste®) in **seitlicher Gegenfeldertechnik**. Je nach Therapiearm wurden (wie bereits genannt) 0,5Gy oder 1Gy Einzeldosen appliziert. Die Dosisspezifikation erfolgte nach **ICRU58** (15). Als Referenzpunkt wurde die Mitte der Ferse festgelegt.

Durch eine Vermessung bei Erstvorstellung (klinisch und anhand des angefertigten zweidimensionalen Röntgenbildes) wurde ein Bestrahlungsplan jedes einzelnen Patienten individuell berechnet (*Abb. 3, S. 23*). Für die Radiatio wurde jeder Patient in Rückenlagerung gebracht (mit leicht erhöhter zu bestrahlender Ferse). Calcaneus und Plantaraponeurose wurden (mit ausreichendem Sicherheitssaum von 2 cm) in das Zielvolumen eingeschlossen. Die Gonaden der Patienten lagen außerhalb der Einstrahlrichtung des Nutzstrahlenbündels. Mittels Verifikationsaufnahmen wurde die Feldlage und –größe dokumentiert.

**Abb. 2:** Therapieschema und Nachuntersuchungsintervalle.



**Salvage-Therapie**

Bei Nichtansprechen der Therapie oder Symptomverschlechterung (nach temporärem Erfolg) ist sie zum Zeitpunkt einer Nachkontrolle, welche nach U2 stattfindet dem Patienten als Option anzubieten. Der Patient wird zu diesem Zeitpunkt aus der laufenden Studie genommen. Weitere Nachbeobachtungen bis zum Studienende.

**Abb. 3:** Therapiesimulationsröntgenbild (lateraler Strahlengang, Standardröntgenbild) bei plantarem Fersensporn (-> Fußspitze kranial rechts)



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv (allgemein)

Insgesamt wurden 127 Patienten randomisiert. Von einer weiteren Randomisierung wurde abgesehen, da sich bei der Zwischenanalyse 3 Monaten nach Bestrahlung und nach der Hälfte der zu rekrutierenden Patienten kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen zwischen Standard- und Experimentalgruppenarm ergab (s.u.).

Von den 127 Patienten wurden 5 Patienten in Mainz, 11 Patienten in Regensburg sowie 111 Patienten in Homburg in die Studie eingeschlossen. Insgesamt wurden 10 Patienten (7,1%) nach der Randomisierung (und noch vor Therapie) aus der Studie ausgeschlossen. Die Gründe hierfür waren Rückzug der Einwilligung, Widerspruch von Randomisierung und Therapie, Tod, kritisches Fehlen von Daten und mangelnde Compliance, sodass in Arm A letztendlich 59 Patienten und in Arm B 58 Patienten eingebracht werden konnten. Der erste Patient begann seine Bestrahlung am 26.03.2013, der letzte wurde am 12.11.2014 rekrutiert. 28 der letztendlich 117 eingeschlossenen Patienten erhielten (frühestens nach 3 Monaten) eine Zweitbestrahlung (s.u.).

### 4.2 Vergleich der Studienarme

#### 4.2.1 Unterschiede vor Therapiebeginn

Das Durchschnittsalter in der Standarddosisgruppe (Arm A) lag bei 56,1 und in der experimentellen Dosisgruppe (Arm B) bei 58,1 Jahren.

Vergleicht man die kategoriellen Patientenvariablen vor Beginn der Bestrahlung (*Tab. 1*) zwischen Experimental- und Standarddosisgruppe, so ergibt sich lediglich ein signifikanter Unterschied bei der Angabe der Lokalisation des Schmerzes ( $p = 0,004$ ).

Vergleicht man die Lebensqualitätsangaben des SF-12-Fragebogens vor Therapiebeginn (*Tab. 2*), so ergeben sich hinsichtlich der Unterteilung der Items somatisch/psychisch und Fremd-/Eigenbeurteilung keine signifikanten Unterschiede zwischen den randomisierten Therapiearmgruppen.

**Tab. 1:** Vergleich der Patientendaten vor Bestrahlungsbeginn (Mehrfachangaben möglich; SD = Standardabweichung/Standarddeviation).

Faktor	Standarddosis- gruppe (n=59)	Experimentaldosis- gruppe (n=58)	Signifikanzwerte (p)
Mittleres Alter (Jahre)	56.1	58.1	0,207
SD	9,2	8,7	
Lokalisation des Sporns			
Plantar	58 (98%)	54 (93%)	
Plantar und dorsal	1 (2%)	4 (7%)	0,350
Mittlere Dauer des Schmerzes (in Monaten)	16,5	16,7	0,882
SD	21,2	23,2	
Ort des Schmerzes			
Rechts = links	-	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%)	<b>0,004</b>
Schmerzausstrahlung in:			
Keine	21 (36%)	20 (34%)	
Wade	15 (25%)	17 (29%)	
Fußsohle	16 (27%)	15 (26%)	
Wade und Fußsohle	7 (12%)	6 (11%)	0,979
Beginn des Schmerzes			
Unbekannt	2 (3%)	1 (2%)	
Plötzlich	23 (39%)	24 (41%)	
Schleichend	34 (58%)	33 (57%)	0,997
Beeinflussung Lebensqualität durch Schmerz			
Kein Einfluss		3 (5%)	
Freizeitbeeinflussung	4 (7%)	7 (12%)	
Arbeitsbeeinflussung	3 (5%)	1 (2%)	
Beide	52 (88%)	47 (81%)	0,165

## Fortsetzung Tabelle 1:

Faktor	Standarddosis- gruppe (n=59)	Experimentaldosis- gruppe (n=58)	Signifikanzwerte (p)
Einfluss auf das tgl. Arbeiten			
Arbeiten möglich	49 (83%)	52 (90%)	
Arbeiten unmöglich	7 (12%)	2 (3%)	
Kein Angabe	3 (5%)	4 (7%)	0,258
Einfluss auf Freizeitaktivitäten/ Sport			
Unbeeinflusst	1 (2%)	3 (5%)	
Eingeschränkt	40 (68%)	37 (64%)	
Unmöglich	16 (27%)	17 (29%)	
Kein Sportler	2 (3%)	1 (3%)	0.722
Vortherapie			
Kälte und/oder Hitze	7 (12%)	3 (5%)	0,322
Ultraschall	8 (14%)	15 (26%)	0,108
Mikrowellentherapie	1 (2%)	1 (2%)	>0,999
Orale antiphlogistische Therapie	36 (61%)	39 (67%)	0,564
Lokale Injektionen	19 (32%)	23 (40%)	0,444
Fersensporneinlage	56 (95%)	55 (95%)	>0,999
Andere Schuhanpassungen	4 (7%)	4 (7%)	>0,999
Chirurgische Therapie	1 (2%)	1 (2%)	>0,999

## 4.2.2 Unterschiede 12 Wochen nach Bestrahlungsende

Nach drei Monaten lagen noch vollständige Dokumentationen von 54 Patienten in der Standarddosisgruppe und 53 Patienten in der Experimentaldosisgruppe vor. Die Differenz der Ergebnisse des SF12-Fragebogens nach 3 Monaten mit dem Zeitpunkt direkt vor Bestrahlungsbeginn zeigte in beiden Therapiearmen gleichermaßen deutliche Verbesserungen in der Lebensqualität bezüglich der Fremdbeurteilung/körperlich sowie der Eigenbeurteilung der Patienten sowohl körperlicher als auch psychischer Natur. Ein signifikant besseres Ergebnis zugunsten eines Therapiearmes ergab sich jedoch nicht (Tab. 3).

**Tab. 2:** SF12-Wertevergleich zwischen den Therapiearmen nach Randomisierung und vor Bestrahlungsbeginn.

SF-12-Item	Wert	Standarddosis- gruppe	Experimentaldosis- gruppe	p-Wert
Körperliche Probleme, Fremdbeurteilung	Mittelwert	38.4	39.5	0.520
	Minimum	16	18	
	Maximum	56	54	
	p			
Psychische Probleme, Fremdbeurteilung	Mittelwert	56.7	59.0	0.133
	Minimum	33	38	
	Maximum	70	74	
	p			
Körperliche Beurteilung, Eigenbeurteilung	Mittelwert	39.2	40.8	0.344
	Minimum	16	16	
	Maximum	57	54	
	p			
Psychische Probleme, Eigenbeurteilung	Mittelwert	55.5	56.9	0.352
	Minimum	31	28	
	Maximum	70	71	
	p			

**Tab. 3:** SF12-Wert-Verbesserung Zeitraum 12 Wochen zu Zeitpunkt unmittelbar vor Therapie (SD = Standardabweichung; n = Anzahl).

Arm (Gy) n	Statische Werte	Fremdbeurteilung körperlich, Differenz	Fremdbeurteilung psychisch, Differenz	Eigenbeurteilung körperlich, Differenz	Eigenbeurteilung psychisch, Differenz
A (6x1) n=54	Mittelwert	8,8	-0,6	8,2	0,5
	SD	11,8	10,9	11,2	10,5
	Minimum	-16	-29	-16	-27
	Maximum	68	17	40	18
B (12x0,5) n=53	Mittelwert	10,4	-0,3	8,5	1,2
	SD	11,2	8,1	10,8	7,9
	Minimum	-27	-20	-27	-21
	Maximum	34	25	36	17
p-Wert		0,321	0,662	0,559	0,952

### 4.2.3 Unterschiede 48 Wochen nach Bestrahlungsende

48 Wochen nach Therapieende (U8) lagen noch vollständig dokumentierte Patientenbögen von 52 Patienten in der Standarddosisgruppe und 49 Patienten in der Experimentaldosisgruppe vor.

Die Differenz der Ergebnisse des SF12-Fragebogens nach 48 gegen 12 Wochen zeigte in beiden Therapiearmen ebenfalls deutliche Verbesserungen in der Lebensqualität bezüglich der Fremdbeurteilung (körperlich und psychisch) sowie der Eigenbeurteilung der Patienten sowohl körperlicher als auch psychischer Natur. Ein signifikant besseres Ergebnis zugunsten eines Therapiearmes ergab sich jedoch auch hier nicht (*Tab. 4*).

Nimmt man das Nachbeobachtungsintervall im Ganzen und bildet die Differenz der SF12-Summenscores nach 48 Wochen gegenüber unmittelbar vor der Bestrahlung so ließen sich die Trends der Vorbetrachtungen von 48 gegen 12 Wochen nach Therapieende bestätigen. Abweichend hiervon ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied psychischer Faktoren/Fremdbeurteilung zugunsten der Standarddosisgruppe (*Tab.5*). Dieser Effekt ist klinisch nicht plausibel zu erklären. Ansonsten entsprechen die Trends den vorgenannten Tabellen.

**Tab. 4:** SF12-Wert-Verbesserung Zeitraum 48 Wochen gegen 12 Wochen (SD = Standardabweichung; n = Anzahl).

Arm (Gy) n	Statische Werte	Fremdbeurteilung körperlich, Differenz	Fremdbeurteilung psychisch, Differenz	Eigenbeurteilung körperlich, Differenz	Eigenbeurteilung psychisch, Differenz
A (6x1) n=54	Mittelwert	3,16	1,61	2,66	1,68
	SD	9,27	9,84	10,16	9,10
	Minimum	-20	-26	-31	-19
	Maximum	25	33	25	32
B (12x0,5) n=53	Mittelwert	3,54	0,27	3,48	1,98
	SD	6,87	5,77	5,64	6,21
	Minimum	-7	-14	-7	-11
	Maximum	35	13	18	25
p-Wert		0,879	0,559	0,915	0,707

**Tab. 5:** SF12-Wert-Verbesserung Zeitraum 48 Wochen gegen vor der Bestrahlung (SD = Standardabweichung; n = Anzahl).

Arm (Gy) n	Statische Werte	Fremdbeurteilung körperlich, Differenz	Fremdbeurteilung psychisch, Differenz	Eigenbeurteilung körperlich, Differenz	Eigenbeurteilung psychisch, Dif- ferenz
A (6x1) n=54	Mittelwert	12,76	<b>2,94</b>	11,00	3,88
	SD	13,40	9,10	13,86	8,40
	Minimum	-24	-29	-24	-16
	Maximum	41	29	41	31
B (12x0,5) n=53	Mittelwert	13,49	0,35	11,76	3,51
	SD	8,99	7,73	8,92	8,25
	Minimum	-11	-12	-11	-11
	Maximum	32	24	28	35
p-Wert		0,915	<b>0,038</b>	0,740	0,704

#### 4.2.4 Kollektiv der Zweitbestrahlten

Betrachtet man das Kollektiv der Patienten die frühestens nach 3 Monaten eine Zweitbestrahlung angeboten bekamen und dann auch erhielten (n=28, 23,7%), so ließen sich Verbesserungen in den Summendifferenzen bei der Eigenbeurteilung körperlicher und psychischer Faktoren sowie bei der körperlichen Fremdbeurteilung im SF12-Fragebogen (48 Wochen nach Therapieende gegen 12 Wochen nach Ende) der Patienten aufzeigen (Tab. 6). Statistisch signifikant zeigt sich dabei die Faktoren Fremdbeurteilung und Eigenbeurteilung körperlich zugunsten der Zweitbestrahlten (p = 0,010/0,024), der Faktor Eigenbeurteilung psychisch zeigt lediglich einen Trend ohne signifikant zu werden (Mittelwert 2,87 [Experimentaldosisgruppe, Arm B] zu 1,65 [Standarddosisgruppe, Arm A]). Schlüsselt man die 28 Patienten, die eine Zweitbestrahlung erhielten auf, so erhielten 13 (46,4%) zuvor 0,5Gy-Einzeldosen und 15 (53,6%) 1Gy-Einzeldosen. Es lässt sich hieraus somit kein signifikanter Trend zuungunsten eines Vorbestrahlungsarms ableiten.

**Tab. 6:** SF12-Zweitbestrahlung/nicht Zweitbestrahlung im Intervall 48 zu 12 Wochen (SD = Standardabweichung; n = Anzahl).

Zweit- bestrah- strah- lung	Statis- tische Werte	Fremdbeurtei- lung körperlich, Differenz	Fremdbeurtei- lung psychisch, Differenz	Eigenbeurtei- lung körperlich, Differenz	Eigenbeurtei- lung psychisch, Differenz
nein	n	75	75	76	76
	Mittelwert	2,07	1,24	2,28	1,65
	SD	7,00	8,02	7,63	7,22
	Minimum	-20	-15	-31	-15
	Maximum	25	33	25	25
ja	n	23	23	23	23
	Mittelwert	<b>7,43</b>	0,48	<b>5,65</b>	<b>2,87</b>
	SD	10,04	8,55	9,53	9,68
	Minimum	-11	-26	-18	-19
	Maximum	35	14	25	32
p-Wert		<b>0,010</b>	0,639	<b>0,024</b>	0,414

#### 4.2.5 Nebeneffekte der Bestrahlung

In beiden Gruppen ließen sich abschließend außerdem keine Nebeneffekte/lokale Nebenwirkungen an der bestrahlten Ferse (lokale Rötungen/Entzündungszeichen) aufzeigen (weder für Patienten mit einer, noch mit zwei Bestrahlungsserien).

## 5 Diskussion

### 5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung und Vergleich der eigenen Ergebnissen mit denen der Literatur

Das Ziel dieser Dissertation war es, die Lebensqualitätsfaktoren (in Eigen- und Fremdbeurteilung anhand des SF12-Fragebogens) bei der Gabe von Standard Einzeldosen (1Gy) gegen Experimentaldosen (0,5Gy) zu vergleichen. Neu war dabei zum einen die Konstanzhaltung der Gesamtdosis im Vergleich zu bisherigen Studien aus der Literatur und zum anderen der Versuch, aktuelle experimentelle bzw. in vitro-Studien-Ergebnisse für Einzeldosen zwischen 0,5-0,7Gy in klinische Ergebnisse zu transferieren.

Eine Überlegenheit der Experimentalgruppe konnte dabei aus den erzielten Ergebnissen – zumindest mit dem SF12-Fragebogen - nicht abgeleitet werden, lediglich eine annähernde Gleichheit beider. Damit konnten vielversprechende laborexperimentelle Ergebnisse, die eine Überlegenheit von Einzeldosen zu 0,3-0,7Gy gegenüber 1Gy-Einzeldosen sehen, indem diese ein stärkeres antiinflammatorisches Zytokinprofil erzeugen (4, 19, 26, 56-61, 66, 78), nicht in klinisch überzeugende Ergebnisse übertragen werden. Diese Gleichheit der genannten Ergebnisse war u.a. auch ein Grund, bei der Zwischenanalyse die weitere Rekrutierung neuer Patienten abzubrechen.

Möglicherweise ist die Gleichheit der Ergebnisse auch der Schwäche des SF12-Fragebogens zu gewissen Teilen zuzurechnen: Sie ist möglicherweise der sichtbaren Tendenz vieler Patienten zuzurechnen, ausnahmslos mittlere Wertebereiche („gut“) zu präferieren/anzukreuzen und „sehr gute“ sowie exzellente Ergebnisse nur ungern zu vergeben.

Andererseits zeigt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Verbesserung der Lebensqualität zwischen den Gruppen, dass die Gabe der bisherigen Standarddosis (1Gy) in dieser Höhe obsolet erscheint, weil wie genannt vergleichbare beziehungsweise gleichwertig effektive Ergebnisse mit Einzeldosen zu 0,5Gy ebenso erzielt werden konnten. Dies gibt auch eine Studie von Ott et al. preis, die während unserer laufender Studie bereits publiziert wurde (51) und die unsere Studie damit unterstützt.

Die dieser Dissertation zugrunde liegende Studie konnte weiterhin zwar randomisiert, jedoch nicht verblindet für Patient und Behandler angelegt werden. Durch den Gebrauch eines Linearbeschleunigers erschien dies jedoch auch unethisch, wenngleich dies natürlich einen gewis-

sen Untersucher-Bias zulässt. Einen weiteren Confounder stellt die Tatsache dar, dass die simultane Einnahme oraler Analgetika während der Studie nicht limitiert wurde.

Das Kollektiv der Patienten, die frühestens 3 Monate nach Erstbestrahlung eine Zweitbestrahlung erhielten zeigte außerdem, dass eine Zweitbestrahlung diesen Patienten zu einem klinisch akzeptablen klinischen Ergebnis verhelfen konnte ohne erkennbare Nachteile/Nebenwirkungen zu erzielen. Mithilfe der Zweitbestrahlung konnte das Niveau zur Lebensqualitätsverbesserung erreicht werden, welches auch das Gesamtkollektiv insgesamt erreicht. Damit und den nicht erhöhten lokalen Nebenwirkungsraten legitimiert sich klinisch erfreulich auch eine Zweitbestrahlungsserie. Diese Ergebnisse unterstützen auch die Ergebnisse von Hautmann et al., die zeigen konnten, dass eine solche zweite Serie therapeutisch sehr effektiv sein kann (22).

Der bereits o.g. Stopp zur Rekrutierung weiterer Patienten geschah neben der annähernd gleichen Ergebnisse zwischen Experimentaldosierungs- und Standarddosierungsgruppe auch aufgrund der zwischenzeitlich durch bereits o.g. von Ott et al. publizierte Ergebnisse (51). Sie zeigten, dass das selbe Maß an Schmerzreduktion und die gleiche anhaltende Dauer der Schmerzreduktion sowohl durch eine Gesamtdosis von 3Gy (Einzeldosen 0,5Gy) und 6Gy (Einzeldosen zu 1Gy) erzielt werden können. Als Nachteil dieser Studie kann man natürlich theoretisch auch wieder die nicht konstant gehaltene Gesamtdosis anbringen, was wiederum vielen Studien aus der näheren Vergangenheit gemein war. Ebenso lässt sich kein direkter Vergleich zwischen den Werten zur Lebensqualitätsverbesserung dieser Dissertation und denen zur Schmerzreduktion bei Ott et al. herstellen.

Aufgrund des vorzeitigen Rekrutierungsendes muss man sich der Grenzen der erhobenen statistischen Werte dieser Studie aber auch dieser Dissertation gewiss sein. Andererseits führten die Ergebnisse von Ott et al. zwischenzeitlich während unserer laufenden Studie zu einer Absenkung der Gesamtdosis auf 3Gy in den meisten radioonkologischen Instituten/Kliniken Deutschlands (gemäß dem ALARA-Prinzip), was auch aus ethischen Gründen eine weitere Neurekrutierung von Patienten für die Studie, die dieser Dissertation zugrunde liegt, schwierig machte (52).

## 5.2 Schlussfolgerungen / Konklusionen

Die Bestrahlung des schmerzhaften Fersensporn durch Einzeldosen zu 0,5Gy erreicht erfolgreich eine Lebensqualitätsverbesserung. Die vielversprechenden experimentellen Studiener-

gebnisse aus der näheren Vergangenheit, die eine klinische Überlegenheit von Einzeldosen von 0,3-0,7Gy gegenüber 1Gy-Standardinzeldosen andeuteten, konnten jedoch durch die Studie, die dieser Dissertation zugrunde liegt, nicht bestätigt werden, lediglich eine Gleichheit. Diese Divergenz zwischen Labor- und klinischen Ergebnissen ist bisher nicht verstanden und bedarf weiterer klinischer Untersuchungen/Studien (gemäß der Ergebnisse aktueller Studien und dem daraus abzuleitenden ALARA-Prinzip mit einer maximalen Gesamtdosis von 3 Gy), um auch das beste Dosisschema weiter zu evaluieren. Eine weitere Frage könnte hierbei unter anderem auch sein, ob regulär eine zweite Bestrahlungsserie angeboten werden sollte, wie die erfolgreichen Ergebnisse dieser Studie zeigen konnten.

Darüberhinaus sollten die kommenden strahlentherapeutischen Studien stärker den Vergleich zu alternativen Therapieverfahren (beispielsweise lokaler Injektionen, der ESWT oder der Chirurgie) suchen, um ihren Stellenwert weiter zu evaluieren.

Auch wenn bisherige experimentelle Untersuchungen dies nicht bestätigen konnten, so fehlen doch definitive klinische Ergebnisse umfangreicher Patientenkollektive von Patienten mit Bestrahlungen aufgrund gutartiger Erkrankungen, um das “gefühlte” niedrige Risiko einer Karzinogenese auch klinisch zu bestätigen und der Angst der Patienten mit harten Daten entgegen zu wirken.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Acevedo JI BJ. Complications of Plantar Fascia Rupture Associated With Corticosteroid Injection. American Academy of Orthopaedic Surgeons: 1997 Annual Meeting. 1997.
2. Aldridge T. Diagnosing heel pain in adults. American family physician. 2004;70(2):332-8.
3. Apostol-Gonzalez S, Herrera J, Herrera I. [Calcaneus fractures as a complication of the percutaneous treatment of plantar fasciitis. Case report]. Acta Ortop Mex. 2014;28(2):134-6.
4. Arenas M, Gil F, Gironella M, Hernandez V, Jorcano S, Biete A, 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):560-7.
5. Atkins D, Crawford F, Edwards J, Lambert M. A systematic review of treatments for the painful heel. Rheumatology. 1999;38(10):968-73.
6. Basche SD, W.; Mohr, K. Ergebnisse der Röntgenstrahlentherapie beim Fersensporn. Radiobiol Radiother. 1980;21:233-6.
7. Bergmann JN. History and mechanical control of heel spur pain. Clinics in podiatric medicine and surgery. 1990;7(2):243-59.
8. Broerse JJ, Snijders-Keilholz A, Jansen JT, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt MH. Assessment of a carcinogenic risk for treatment of Graves' ophthalmopathy in dependence on age and irradiation geometry. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1999;53(3):205-8.
9. Buchbinder R. Clinical practice. Plantar fasciitis. The New England journal of medicine. 2004;350(21):2159-66.

10. Bullinger M, Morfeld M, Kohlmann T, Nantke J, van den Bussche H, Dodt B, et al. [SF-36 Health Survey in Rehabilitation Research. Findings from the North German Network for Rehabilitation Research, NVRF, within the rehabilitation research funding program]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2003;42(4):218-25.
11. Bulstrode CJK. *Oxford textbook of orthopedics and trauma*. 1st ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2002.
12. Cannon B, Randolph JG, Murray JE. Malignant irradiation for benign conditions. *The New England journal of medicine*. 1959;260(5):197-202.
13. Cosentino R, Falsetti P, Manca S, De Stefano R, Frati E, Frediani B, et al. Efficacy of extracorporeal shock wave treatment in calcaneal enthesophytosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(11):1064-7.
14. Cottom JM, Maker JM. Endoscopic Debridement for Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: An Innovative Surgical Technique. *J Foot Ankle Surg*. 2016.
15. Das RK. ICRU 58 (Dose and Volume Specification for Reporting Interstitial Therapy), by International Commission on Radiation Units and Measurements. *Med Phys*. 1998;25:1225.
16. El Shazly O, El Beltagy A. Endoscopic plantar fascia release, calcaneal drilling and calcaneal spur removal for management of painful heel syndrome. *Foot*. 2010;20(4):121-5.
17. Fuchs G. Die Strahlenbelastung der Gonaden in der Röntgentherapie. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 1960;111:297-300.
18. Gaertner C, Schuettauf, M., Below, M., Motorina, L.I., Michina, Z.P. Zur strahlentherapeutischen Behandlung chronisch-rezidivierender Skelettveränderungen and der Klinik für Osteologie (Charité). *Radiobiol Radiother*. 1988;29:687-96.
19. Gaipf US, Meister S, Lodermann B, Rodel F, Fietkau R, Herrmann M, et al. Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. *Autoimmunity*. 2009;42(4):340-2.

20. Goldie I, Rosengren, B., Moberg, E., Hedelin, F. Evaluation of the radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1970;9:311-22.
21. Gudeman SD, Eisele SA, Heidt RS, Jr., Colosimo AJ, Stroupe AL. Treatment of plantar fasciitis by iontophoresis of 0.4% dexamethasone. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The American journal of sports medicine*. 1997;25(3):312-6.
22. Hautmann MG, Neumaier U, Kolbl O. Re-irradiation for painful heel spur syndrome. Retrospective analysis of 101 heels. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2014;190(3):298-303.
23. Hermann RM, Meyer A, Becker A, Schneider M, Reible M, Carl UM, et al. Effect of field size and length of plantar spur on treatment outcome in radiation therapy of plantar fasciitis: the bigger the better? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(5):1122-8.
24. Heyd R, Uhder K, Strassmann G, Schneider L, Zamboglou N. [Results of analgetic radiotherapy of inflammation of the calcaneus using 6 MV photons]. *Röntgenpraxis; Zeitschrift für radiologische Technik*. 1999;52(1):26-32.
25. Heyd R, Tselis N, Ackermann H, Roddiger SJ, Zamboglou N. Radiation therapy for painful heel spurs: results of a prospective randomized study. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2007;183(1):3-9.
26. Hildebrandt G, Maggiorella L, Rodel F, Rodel V, Willis D, Trott KR. Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol*. 2002;78(4):315-25.
27. Hill JJ, Jr., Cutting PJ. Heel pain and body weight. *Foot & ankle*. 1989;9(5):254-6.
28. Holtmann H, Niewald M, Prokein B, Graeber S, Ruebe C. Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy for plantar fasciitis (painful heels spur) depending on dose and fractionation - a study protocol. *Radiation oncology*. 2015;10:23.

29. Hyland MR, Webber-Gaffney A, Cohen L, Lichtman PT. Randomized controlled trial of calcaneal taping, sham taping, and plantar fascia stretching for the short-term management of plantar heel pain. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy*. 2006;36(6):364-71.
30. Jarde O, Diebold P, Havet E, Boulu G, Vernois J. Degenerative lesions of the plantar fascia: surgical treatment by fasciectomy and excision of the heel spur. A report on 38 cases. *Acta orthopaedica Belgica*. 2003;69(3):267-74.
31. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, Lawrence K, Petersen S, Paice C, et al. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med*. 1997;19(2):179-86.
32. Jerosch J, Schunck J, Liebsch D, Filler T. Indication, surgical technique and results of endoscopic fascial release in plantar fasciitis (E FRPF). *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2004;12(5):471-7.
33. Keim H. Mitteilung über die Durchführung der Entzündungsbestrahlung mit dem Telekobaltgerät. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 1965;127:49-52.
34. Koca T, Aydin A, Sezen D, Basaran H, Karaca S. Painful plantar heel spur treatment with Co-60 teletherapy: factors influencing treatment outcome. *SpringerPlus*. 2014;3:21.
35. Landorf KB, Keenan AM, Herbert RD. Effectiveness of foot orthoses to treat plantar fasciitis: a randomized trial. *Archives of internal medicine*. 2006;166(12):1305-10.
36. Large M, Hehlhans S, Reichert S, Gaipf US, Fournier C, Rodel C, et al. Study of the anti-inflammatory effects of low-dose radiation : The contribution of biphasic regulation of the antioxidative system in endothelial cells. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2015;191(9):742-9.
37. Lindner H, Freislederer R. [Long term results of radiotherapy of degenerative joint diseases (author's transl)]. *Strahlentherapie*. 1982;158(4):217-23.

38. Macias DM, Coughlin MJ, Zang K, Stevens FR, Jastifer JR, Doty JF. Low-Level Laser Therapy at 635 nm for Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Placebo-Controlled, Randomized Study. *J Foot Ankle Surg.* 2015;54(5):768-72.
39. Maier M, Steinborn M, Schmitz C, Stabler A, Kohler S, Pfahler M, et al. Extracorporeal shock wave application for chronic plantar fasciitis associated with heel spurs: prediction of outcome by magnetic resonance imaging. *The Journal of rheumatology.* 2000;27(10):2455-62.
40. Mantell BS. The management of benign conditions. Radiotherapy in clinical practice. London: Butterworth's; 1986.
41. Melegati G, Tornese D, Bandi M, Caserta A. The influence of local steroid injections, body weight and the length of symptoms in the treatment of painful subcalcaneal spurs with extracorporeal shock wave therapy. *Clinical rehabilitation.* 2002;16(7):789-94.
42. Menz HB, Zammit GV, Landorf KB, Munteanu SE. Plantar calcaneal spurs in older people: longitudinal traction or vertical compression? *J Foot Ankle Res.* 2008;1(1):7.
43. Metzner G, Dohnalek C, Aigner E. High-energy Extracorporeal Shock-Wave Therapy (ESWT) for the treatment of chronic plantar fasciitis. *Foot & ankle international.* 2010;31(9):790-6.
44. Micke O, Seegenschmiedt MH. [Radiotherapy for painful heel spurs]. *MMW Fortschr Med.* 2008;150(16):32-4.
45. Micke OS, M. SF-36 / SF-12 - Werkzeuge zur Evaluation der Lebensqualität bei der Strahlentherapie von degenerativen Erkrankungen. Seegenschmiedt MM, H., editor. Altenberge: Diplodocus-Verlag; 2001.
46. Mitrov G, Harbov., I. Unsere Erfahrungen mit der Strahlentherapie von nichttumorartigen Erkrankungen. *Radiobiol Radiother.* 1967;8:419.
47. Muecke R, Micke O, Reichl B, Heyder R, Prott FJ, Seegenschmiedt MH, 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 oncologica*. 2007;46(2):239-46.

48. Niewald M. *Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen*. Version 1 ed. O. Micke RM, M.H. Seegenschmiedt, editor 2013 13.11.2013.

49. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, Graber S, German Cooperative Group on the Radiotherapy for Benign Diseases of the DGSfRO. Randomized multicenter trial on the effect of radiotherapy for plantar Fasciitis (painful heel spur) using very low doses--a study protocol. *Radiat Oncol*. 2008;3:27.

50. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, Graeber S, Muecke R, Schaefer V, 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(4):e455-62.

51. Ott OJ, Jeremias C, Gaipf US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. Radiotherapy for calcaneodynia. Results of a single center prospective randomized dose optimization trial. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2013;189(4):329-34.

52. Ott OJ, Niewald M, Weitmann H, Jacob I, Adamietz IA, Schaefer U, et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders : Part II: Painful degenerative skeletal disorders. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2015;191(1):1-6.

53. Pannwitz Gv. *Die Röntgentherapie der Arthrosis deformans*. Holfelder H, Holthausen H, Jüngling O, Martius H, Schinz HR (eds): *Ergebnisse der medizinischen Strahlenforschung* Leipzig, Thieme. 1933:61-126.

54. Plettner P. *Exostosen des Fersenbeins*. *Jahresber Ges Natur Heilkunde*. 1900.

55. Prichasuk S, Subhadrabandhu T. The relationship of pes planus and calcaneal spur to plantar heel pain. *Clinical orthopaedics and related research*. 1994(306):192-6.

56. Rodel F, Kamprad F, Sauer R, Hildebrandt G. [Functional and molecular aspects of anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy]. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2002;178(1):1-9.
57. Rodel F, Hantschel M, Hildebrandt G, Schultze-Mosgau S, Rodel C, Herrmann M, 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):115-23.
58. Rodel F, Keilholz L, Herrmann M, Weiss C, Frey B, Voll R, 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):343-5.
59. Rodel F, Schaller U, Schultze-Mosgau S, Beuscher HU, Keilholz L, Herrmann M, 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):194-200.
60. Rodel F, Frey B, Gaipf U, Keilholz L, Fournier C, Manda K, et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr Med Chem*. 2012;19(12):1741-50.
61. Roedel F, Kley N, Beuscher HU, Hildebrandt G, Keilholz L, Kern P, 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):711-9.
62. Sammarco GJ, Helfrey RB. Surgical treatment of recalcitrant plantar fasciitis. *Foot & ankle international*. 1996;17(9):520-6.
63. Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Scheurig H, Heinze HG. [Analgetic irradiation of degenerative-inflammatory skeletal diseases. Benefits and risks]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 1993;118(14):493-8.

64. Sautter-Bihl ML, Liebermeister, E., Scheurig, H., Heinze, H.G. Analgetische Bestrahlung degenerativ-entzündlicher Skeletterkrankungen. Dtsch Med Wschr 1993;118:493-8.
65. Schafer U, Micke O, Glashorster M, Rube C, Prott FJ, Willich N. [The radiotherapy treatment of painful calcaneal spurs]. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]. 1995;171(4):202-6.
66. Schaeue D, Jahns J, Hildebrandt G, Trott KR. Radiation treatment of acute inflammation in mice. International journal of radiation biology. 2005;81(9):657-67.
67. Schreiber A, Zollinger H. Entzündungen/Fersenbeinsporne. Orthopädie in Klinik und Praxis. 1985:441-5.
68. Schuhmann E, Lademann, W. Zur Gonadenbelastung bei der Strahlentherapie nicht-tumoröser Erkrankungen. Radiobiol Radiother. 1965;6:455-7.
69. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Katalinic A, Stecken A, Sauer R. Heel spur: radiation therapy for refractory pain--results with three treatment concepts. Radiology. 1996;200(1):271-6.
70. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Stecken A, Katalinic A, Sauer R. [Radiotherapy of plantar heel spurs: indications, technique, clinical results at different dose concepts]. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]. 1996;172(7):376-83.
71. Sistermann R, Katthagen BD. [5-years lithotripsy of plantar of plantar heel spur: experiences and results--a follow-up study after 36.9 months]. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete. 1998;136(5):402-6.
72. Surenkok S, Dirican B, Beyzadeoglu M, Oysul K. Heel spur radiotherapy and radiation carcinogenesis risk estimation. Radiation medicine. 2006;24(8):573-6.
73. Taunton JE, Clement DB, McNicol K. Plantar fasciitis in runners. Canadian journal of applied sport sciences Journal canadien des sciences appliquees au sport. 1982;7(1):41-4.

74. Tornese D, Mattei E, Lucchesi G, Bandi M, Ricci G, Melegati G. Comparison of two extracorporeal shock wave therapy techniques for the treatment of painful subcalcaneal spur. A randomized controlled study. *Clinical rehabilitation*. 2008;22(9):780-7.
75. Tu P, Bytowski JR. Diagnosis of heel pain. *American family physician*. 2011;84(8):909-16.
76. Urovitz EP, Birk-Urovitz A, Birk-Urovitz E. Endoscopic plantar fasciotomy in the treatment of chronic heel pain. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2008;51(4):281-3.
77. van Egmond JC, Breugem SJ, Driessen M, Bruijn DJ. Platelet-Rich-Plasma injection seems to be effective in treatment of plantar fasciitis: a case series. *Acta Orthop Belg*. 2015;81(2):315-20.
78. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*. 1997;390(6658):350-1.
79. von Pannwitz G. *Degenerative Erkrankungen*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1965.
80. Ware JEK, M.; Keller, S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: Constructions of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34:220-33.
81. Zschache H. [Results of low-intensity roentgen irradiation]. *Radiol Diagn (Berl)*. 1972;13(2):181-6.
82. Zschache H. Ergebnisse der Röntgenschwachbestrahlung. *Radiobiol Radiother*. 1972;13:181-6.

## 7 Publikation / Danksagung

### 7.1 Publikation

**Holtmann H**, Niewald M, Prokein B, Graeber S, Ruebe C. (2015): 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 Jan 20; 10 (1): 23.

**Impact-Factor: 2,55**

Niewald M, **Holtmann H**, Prokein, Rube C: Effektivität der Strahlentherapie des schmerzhaften Fersensporn: Vergleich zweier Fraktionierungsschemata 12 x 0.5Gy vs. 6 x 1.0Gy. 24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie. Wissenschaftlicher Vortrag. 25.-28.06.2015, Hamburg.

Niewald M, **Holtmann H**, Prokein B, Hautmann MG, Rösler HP, Graeber S, Dzierma Y, Ruebe C, Fleckenstein J: 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 month follow-up. *Radiat Oncol.* 2015 Aug 19;10:174 doi 10.1186/s13014-015-0471-z

**Impact-Factor: 2,55**

Niewald M, **Holtmann H**, Prokein B, Gräber S, Rube C: Multizentrische randomisierte Studie zur Effektivität der Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersensporn in Abhängigkeit von der Dosierung - Ergebnisse nach 12 Monaten Follow-up. 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie. Posterbegehung „Professionals Present“. 16.-19.06.2016, Mannheim [accepted]

**Holtmann H**, Niewald M, Prokein B, Rube C (2016): Low-dose analgesic radiotherapy for painful heel spur (plantar fasciitis): what is known and what needs to be explored further? *F Ank S* [in press]

## 7.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Marcus Niewald, der mir mit Rat und Tat bei der Anfertigung dieser Arbeit zur Seite stand und der mit mir erfolgreich wissenschaftliche Publikationen dieses Forschungsprojektes verfasste und mir hierbei viel Wissen zuteil wurde.

Ebenso gilt mein Dank Herrn PD Dr. Stefan Gräber aus dem IMBEI in Homburg, der mir, aber auch der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie bei der statistischen Auswertung elementar zur Seite stand.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinem Kodoktoranden, Herrn Benjamin Prokein, der gemeinsam mit mir die Patienten dieser Studie nachuntersuchte.

Ebenso gilt mein Dank Frau Claudia Hirtz, die Herrn Prokein und mir bei der Terminierung der Patienten den Rücken frei hielt und auf Ordnung in den Studienakten achtete.

Mein weiterer Dank gilt aber auch den ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie an der Universität des Saarlandes, die einsprangen bei der Nachuntersuchung der Patienten, in den seltenen Fällen, in denen Herr Prof. Niewald, Herr Prokein oder ich ausnahmsweise keine zeitlichen Valenzen hatten.

## 8 Anhang

### 8.1 Relevante Studienbögen für die Dissertation

#### 8.1.1 Aufklärungs- und Dokumentationsbögen

##### *Patientenaufklärungsbogen*

<b><i>PA</i></b>	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn:  <b>Patientenaufklärung</b>	<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 mehrerer 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 Tumorerkrankung 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.

**Patienteneinverständisbogen**

<b><i>PE</i></b>	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: <b>Patienteneinverständnis</b>	<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:

**Dokumentationsbogen: Ein- und Ausschlusskriterien**

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

**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                     |  |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Plantarer Fersenbeinsporn  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Radiologischer Nachweis des Spornes  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Klinischer Nachweis einer Druckdolenz loco typico am Tuber calcanei medial |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Funktioneller Defizite, z.B. Einschränkung der schmerzfreien Gehstrecke    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ausreichender Allgemeinzustand, d.h. Karnofsky-Index $\geq 70$             |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Alter $\geq 40$ Jahre  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vorliegen der schriftlichen Patienteneinwilligung zur Studienteilnahme     |

***Ausschluss:***

- | Ja                       | Nein                     |   |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vorbestrahlung im Fußbereich                                  |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vorangegangene Verletzungen im Fußbereich, wie z.B. Frakturen |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Zusätzlich bestehende rheumatische Erkrankung                 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Periphere arterielle Verschlusskrankheit                      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Manifestes Lymphödem am betroffenen Bein                      |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Schwangerschaft, Stillzeit                                    |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Schwere psychische Erkrankung                                 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Gesetzliche Betreuung in Gesundheitsangelegenheiten           |

**Randomisierungsbogen**

<b>RA</b>	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: <b>Randomisierungsbogen</b>	
-----------	---	--

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"/> <b>Arm A</b>	<input type="checkbox"/> <b>Arm B</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](mailto:marcus.niewald@uniklinikum-saarland.de)

**Therapiedokumentationsbogen**

<b>RT</b>	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: <b>Therapiedokumentation</b>	
-----------	--	--

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

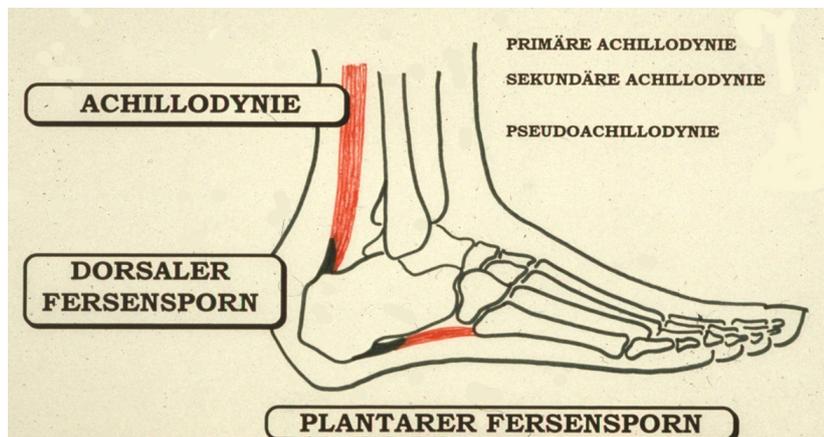
gesamter Hinterfuß (großzügig)

**(2) Feldanordnung:**

seitlich opponierende Gegenfelder

plantares Stehfeld

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



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)

*Nebenwirkungsdokumentationsbogen*

<b>NW</b>	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: <b>Nebenwirkungsdokumentation</b>	<i>t</i>
-----------	---	----------

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

*Abschlussbogen*

<b>AB</b>	Strahlentherapie beim schmerzhaften Fersenbeinsporn: <b>Abschlussbogen</b>	<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

## 8.1.2 Nachuntersuchungsbögen zur Lebensqualität (SF-12)

Teilnehmende Klinik: ID-Nr. des Patienten: Initialen des Patienten:  Geb.Datum: .19**Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF-12****Selbstbeurteilungsbogen: Zeitpunkt: Woche** 

	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. <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, Staub saugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3			
3. <b>mehrere</b> Treppenabsätze steigen	1	2	3			
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 <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1			2		
5. Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> 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 <b>weniger geschafft</b> als ich wollte	1			2		
7. Ich konnte nicht so <b>sorgfältig</b> 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).						
Wie oft waren Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i>	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
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 &amp; Kirchberger,

Teilnehmende Klinik: ID-Nr. des Patienten:   /

Initialen des Patienten:   Geb.Datum:   .    . 19

<b>Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF-12</b>						
<b>Fremdbeurteilungsbogen:</b>			<b>Zeitpunkt: Woche</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
	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. <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3			
3. <b>mehrere Treppenabsätze steigen</b>	1	2	3			
Hadte 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 <b>weniger geschafft</b> als er/sie wollte			1	2		
5. Er/sie konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun			1	2		
Hadte 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 <b>weniger geschafft</b> als er/sie wollte			1	2		
7. Er/sie konnte nicht so <b>sorgfältig</b> 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 Alltagsstätigkeiten 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

## 8.2 Abkürzungsliste

ALARA	As low as reasonable achievable
AP-1	Activator protein-1
BMI	Body Mass Index
CCL	Chemokin-Ligand
CS	Calcaneodynie-Score
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESWT	extrakorporelle Schockwellentherapie
GCCBD	German Cooperative Group for Radiotherapy for Benign Diseases
Gy	Gray
ICRU 58	Syn. ICRU report 58; International Commission on Radiation Units
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickstoff-Synthetase
kV	Kilovolt
LLLT	Low-level laser therapy
LPS	Lipopolysaccharid
MRT	Magnetresonanztomografie
mSv	Millisievert
MV	Megavolt
n	Anzahl
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor- $\kappa$ B
NO	Stickstoff
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug(s), nicht-steroidale Antirheumatika
p	Signifikanzwert/-niveau
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell

pH	pondus hydrogenii
SF-12	Short Form-12
s.o., s.u.	siehe oben, siehe unten
TGF- $\beta$ 1	Transforming growth factor- $\beta$ 1
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
VAS	Visual analogue scale

### 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Medizinisches Versorgungszentrum Gesundheitspark Saarpfalz. Dres. Blandfort, Münch, Krehbiel. Ärzte für Orthopädie. Klaus-Tussing-Str. 2, 66386 St. Ingbert. Bild mit ausdrücklicher Genehmigung durch Herrn Dr. Krehbiel
Abb. 2	Studienprotokoll (Prof. Dr. Niewald, PD Dr. Gräber, Dr. Holtmann, Hr. Prokein)
Abb. 3	Therapiesimulationsröntgenbild (Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes/Homburg)

### 8.4 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Vergleich der Patientendaten vor Bestrahlungsbeginn
Tab. 2	SF-12-Wertevergleich zwischen den Therapiearmen nach Randomisierung und vor Bestrahlungsbeginn
Tab. 3	SF-12-Wert-Verbesserung Zeitraum 12 Wochen zu Zeitpunkt unmittelbar vor Therapie
Tab. 4	SF-12-Wert-Verbesserung Zeitraum 48 Wochen gegen 12 Wochen
Tab. 5	SF-12-Wert-Verbesserung Zeitraum 48 Wochen gegen vor der Bestrahlung
Tab. 6	SF-12-Zweitbestrahlung/nicht Zweitbestrahlung im Intervall 48 zu 12 Wochen