



## LEITLINIEN IN DER STRAHLENTHERAPIE

# Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen

**Fachgruppenspezifische evidenzbasierte S2e-Leitlinie der Deutschen  
Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)**

**Version 2.0 vom 02.11.2018  
Gültig bis 02.11.2020**

**DEGRO-AG „Radiotherapie gutartiger Erkrankungen“**

### **Koordination**

R. Mücke, Bad Kreuznach

O. Micke, Bielefeld

M.H. Seegenschmiedt, Hamburg

### **Redaktion**

R. Mücke, Bad Kreuznach

U. Schäfer, Lemgo

### **Korrespondenzadresse der Hauptverantwortlichen**

Strahlentherapie RheinMainNahe, 55543 Bad Kreuznach, Mühlenstraße 39a  
Klinikum Lippe GmbH, Klinik für Strahlentherapie, Rintelner Straße 85, 32657 Lemgo  
[r.muecke@strahlentherapie-rheinmainnahe.de](mailto:r.muecke@strahlentherapie-rheinmainnahe.de); [ulrich.schaefer@klinikum-lippe.de](mailto:ulrich.schaefer@klinikum-lippe.de)

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Informationen und Einführung .....</b>	<b>4</b>
1.1	Autoren dieser Leitlinie (Update 2018) .....	5
1.2	Einführung (Update 2018) .....	7
1.2.1	Vorwort .....	7
1.2.2	Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten der Leitlinie .....	7
1.3	Grundlagen der Methodik (S2e-Leitlinie) .....	8
1.4	Schema der Evidenzgraduierung .....	9
1.5	Empfehlungen und deren Graduierung .....	9
1.6	Statements.....	10
<b>2</b>	<b>Limitations (Update 2018) .....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>Allgemeiner Teil .....</b>	<b>13</b>
3.1	Physikalische Grundlagen (Update 2018).....	13
3.1.1	Einleitung .....	13
3.1.2	Teletherapie .....	13
3.1.3	Brachytherapie.....	20
3.1.4	Dokumentation .....	21
3.2	Radiobiologische Mechanismen der anti-inflammatorischen Wirkung niedriger Strahlendosen (Update 2018).....	22
3.3	Radiogene Risiken nach niedrig dosierter Strahlentherapie insbesondere bei gutartigen Erkrankungen.....	25
<b>4</b>	<b>Spezieller Teil .....</b>	<b>33</b>
4.1	Arthrosen .....	33
4.1.1	Strahlentherapie bei schmerzhaften Arthrosen der großen Gelenke der unteren Extremität (Update 2018) .....	33
4.1.2	Strahlentherapie bei schmerzhaften Arthrosen der kleinen Gelenke (Update 2018).....	41
4.1.3	Schultersyndrom .....	45
4.2	Enthesopathien.....	48
4.2.1	Bursitis trochanterica (Update 2018).....	48
4.2.2	Strahlentherapie der Fasciitis plantaris (Update 2018) .....	51
4.2.3	Strahlentherapie bei Ellenbogensyndrom (Update 2018) .....	55
4.3	Hyperproliferative Prozesse.....	59
4.3.1	Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren (Update 2018) .....	59
4.3.2	Strahlentherapie bei Morbus Ledderhose (Update 2018).....	75
4.3.3	Keloid/Hypertrophe Narben (Update 2018) .....	82
4.3.4	Gorham Stout Syndrom (Update 2018) .....	84

4.3.5	Strahlentherapie der Induratio penis plastica (IPP, Morbus Peyronie) (Update 2018)....	87
4.4	Weitere benigne Erkrankungen.....	92
4.4.1	Strahlentherapie von Heterotopen Ossifikationen.....	92
4.4.2	Strahlentherapie bei der Endokrinen Orbitopathie (EO) (Update 2018).....	94
4.4.3	Bestrahlung von gutartigen, postoperativ erworbenen sowie durch maligne Grunderkrankungen bedingte Lymphfisteln (Update 2018).....	103
4.4.4	Symptomatische Wirbelkörperhämangiome (Update 2018) .....	108
4.4.5	Pigmentierte villonoduläre Synovitis (PVNS) (Update 2018).....	112
4.4.6	Strahlentherapie beim Desmoid (Aggressive Fibromatose) .....	115
4.4.7	Prophylaktische Bestrahlung zur Prävention einer Gynäkomastie (neu 2018) .....	118
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung (tabellarisch) (Update 2018).....</b>	<b>123</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>124</b>

# 1 Informationen und Einführung

## **Besonderer Hinweis**

Die Medizin ist einem ständigen Entwicklungsprozess unterworfen, sodass alle Angaben in dieser Leitlinie immer nur dem Kenntnisstand zum Zeitpunkt ihrer Erstellung entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Dosierung und Technik der Strahlentherapie wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl obliegt es dem Anwender von ionisierenden Strahlen, die Therapie in eigener Verantwortung durchzuführen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Unstimmigkeiten, die beim Lesen dieser Leitlinien auffallen, können und sollen der Leitlinien-Redaktion mitgeteilt werden. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Redaktion unzulässig. Kein Teil dieser Leitlinie darf in irgendeiner Form reproduziert werden.

## 1.1 Autoren dieser Leitlinie (Update 2018)

Beteiligte Erst- und Koautoren der Leitliniengruppe mit Übersicht der Themen (Expertengruppe)

Prof. Dr. med. I.A. Adamietz <sup>1</sup>	Lymphfisteln
Dr. rer. nat. A. Block <sup>2</sup>	Physikalische Grundlagen
Prof. Dr. med. H. Eich <sup>3</sup>	Endokrine Orbitopathie
K. Galonske <sup>1</sup>	Lymphfisteln
Prof. Dr. rer. nat. U. Gaip <sup>4</sup>	Radiobiologische Mechanismen
PD Dr. med. R. Heyd <sup>5</sup>	Bursitis trochanterica
	Gorham-Stout-Syndrom
	Wirbelkörperhämangiome
	Pigmentierte villonoduläre Synovitis
	Heterotope Ossifikationen
Dr. med. I. Jacob <sup>6</sup>	Arthrosen der kleinen Gelenke
Prof. Dr. rer. nat. H. Jung <sup>7</sup>	Radiogenes Risiko
Prof. Dr. med. L. Keilholz <sup>8</sup>	Morbus Dupuytren
	Morbus Ledderhose
Prof. Dr. med. O. Kölbl <sup>9</sup>	Heterotope Ossifikationen
Prof. Dr. med. O. Mücke <sup>10</sup>	Desmoide, Gorham-Stout-Syndrom
	Pigmentierte villonoduläre Synovitis
	Wirbelkörperhämangiome
PD Dr. med. R. Mücke <sup>1,11</sup>	Informationen und Einführung
	Arthrosen der großen Gelenke der unteren Extremität
	Bursitis trochanterica
Prof. Dr. rer. nat. R. Müller <sup>12</sup>	Radiogenes Risiko
Prof. Dr. med. M. Niewald <sup>13</sup>	Fasciitis plantaris
	Induratio penis plastica
Prof. Dr. med. O. Ott <sup>14</sup>	Ellenbogensyndrom
Prof. Dr. med. R. Panizzon <sup>15</sup>	Keloide
Dr. med. F. Pohl <sup>9</sup>	Heterotope Ossifikationen
Dipl.-Phys. B. Reichl <sup>16</sup>	Physikalische Grundlagen
Dr. med. G. Reinartz <sup>3</sup>	Endokrine Orbitopathie
Prof. Dr. rer. nat. F. Rödel <sup>17</sup>	Radiobiologische Mechanismen
Prof. Dr. med. U. Schäfer <sup>18</sup>	Limitations
	Arthrosen der großen Gelenke der unteren Extremität
Prof. Dr. med. B. Schilcher <sup>1</sup>	Lymphfisteln
Prof. Dr. med. M.H. Seegenschmiedt <sup>19</sup>	Morbus Dupuytren
	Morbus Ledderhose
	Gorham-Stout-Syndrom
	Heterotope Ossifikationen
	Radiogenes Risiko
	Wirbelkörperhämangiome
PD Dr. med. H. Weitmann <sup>20</sup>	Schultersyndrom

- (1) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- (2) Institut für Medizinische Strahlenphysik und Strahlenschutz, Klinikum Dortmund gGmbH
- (3) Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie - Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster
- (4) Strahlen-Immunbiologie, Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- (5) Praxis für Strahlentherapie am Klinikum Aschaffenburg
- (6) Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum Traunstein
- (7) Labor für Strahlenbiologie und Experimentelle Radioonkologie, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- (8) Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Bayreuth GmbH
- (9) Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Regensburg
- (10) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Franziskus Hospital Bielefeld
- (11) Strahlentherapie RheinMainNahe, Standort Bad Kreuznach
- (12) Medizinische Strahlenphysik, Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- (13) Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
- (14) Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- (15) Department of Dermatology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne, Schweiz
- (16) Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Weiden, Kliniken Nordoberpfalz AG
- (17) Strahlenbiologie, Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Klinikum der Goethe Universität Frankfurt am Main
- (18) Klinik für Strahlentherapie, Klinikum Lippe GmbH
- (19) Strahlencentrum Hamburg, Strahlentherapie und Radioonkologie
- (20) Institut für Radioonkologie/Strahlentherapie, Klinikum Fulda

**Beteiligte Organisation**

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

## 1.2 Einführung (Update 2018)

### 1.2.1 Vorwort

Das Fachgebiet „Strahlenheilkunde“ wird in weiten Kreisen bei Laien- und in Ärztekreisen meist nur mit der Behandlung von bösartigen Tumorerkrankungen gleichgesetzt. Daneben besteht aber ein heterogenes Spektrum von nicht-malignen Erkrankungen, das ursprünglich in den Anfängen der „Strahlenheilkunde“ überwogen hatte und die wechselvolle Entwicklung des Faches über mehr als 100 Jahre gut widerspiegelt [565,725].

Inzwischen werden in Deutschland jährlich fast 50.000 Patienten allein wegen „gutartiger“ oder „nicht-maligner Erkrankungen“ bzw. „funktioneller Störungen“ mit Hilfe der Strahlentherapie behandelt [706,707,718,722]. Die damit erzielten Erfolge führen häufig zum Erhalt oder zur Rückgewinnung an Lebensqualität, z.B. durch Schmerzreduktion oder Verbesserung vorher eingeschränkter Funktion(en). Je nach Art der Erkrankung und der geographischen Lage umfassen die Indikationen zur Strahlentherapie zwischen 10% - 30% des Patientenkollektivs, wie dies verschiedene Patterns of Care Studien in Deutschland in der Vergangenheit zeigen konnten [707,709,718,722]. Von den derzeit über 300 aktiven strahlentherapeutischen Einrichtungen in Deutschland gibt es nicht eine einzige, die keine Strahlentherapie bei gutartigen Erkrankungen anbietet.

Diese Entwicklung wurde seit 1995 durch die Verselbständigung als strahlentherapeutische Fachgesellschaft (DEGRO e.V.) und die systematische Fort- und Weiterbildung im eigenen Fachgebiet befördert. Die heute üblichen Indikationen bei nicht-malignen Erkrankungen wurde von 1996 bis 2000 in der Fachgruppe durch einen Konsensus-Prozess und eine gemeinsam erarbeitete Leitlinie innerhalb der wissenschaftlichen Fachgesellschaft abgesichert [706,707,718]. Dass die klar definierten klinischen Indikationen wieder als eine relevante Behandlungsform angesehen werden, zeigt sich an der Verdopplung der Patientenzahl von 1999 bis 2004 und an neuen Investitionen in die Orthovolt-Technik. Auch aktuell hält dieser Trend an und lässt sich wahrscheinlich in die nächste Zukunft bedingt durch die zunehmend älter werdende Bevölkerung in Deutschland mit der damit verbundenen Zunahme von Patienten mit Indikationen zur Strahlentherapie nicht-maligner Erkrankungen extrapolieren. Den größten Teil der Indikationen machen dabei degenerative schmerzhafte Gelenkerkrankungen aus [706,718,722].

Die Therapie von nicht-malignen Erkrankungen mit ionisierenden Strahlen in niedrigen bis mittleren, zum Teil auch hohen Dosen ist ein äußerst interessantes, vielschichtiges Kapitel. Neue Indikationen wurden systematisch etabliert, andere sind verschwunden, während wieder andere von Anfang an bis heute überdauert haben [386,473,725].

### 1.2.2 Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten der Leitlinie

Die hier vorgelegte Leitlinie 2018 ist als ein ausführliches Update der im Oktober 1999 erstmals veröffentlichten und im Jahr 2013 ausführlich aktualisierten Leitlinie zu sehen und berücksichtigt das breite Indikationsspektrum der Strahlentherapie von nicht-malignen Erkrankungen im Jahr 2018 im deutschsprachigen Raum.

Es handelt sich hierbei um eine S2e-Leitlinie. Sie wurde aus formal bewerteten Aussagen der wissenschaftlichen Literatur entwickelt und in einem formalen Konsensusverfahren beraten und verabschiedet.

Die Leitlinie ist als fachgruppenspezifisch zu betrachten und wendet sich somit vor allem an Fachärzte für Strahlentherapie und Assistenzärzte in Weiterbildung zum Facharzt für Strahlentherapie. Natürlich soll diese Leitlinie allen Facharztgruppen Informationen für Therapieentscheidungen anbieten.

Nach der Vergabe der Themen an die Experten in den Jahren 2009 und 2010 wurden im Jahr 2011 offene Arbeitsgruppensitzungen zwecks Verabschiedung der Leitlinienbeiträge durchgeführt. Im Jahr 2013 wurde die fertige Leitlinie publiziert. Im Jahr 2018 erfolgte ein Aufruf an die Experten zwecks Aktualisierung der Beiträge. Die upgedateten Beiträge sind in der aktuellen Version extra gekennzeichnet.

Die hier vorgelegte Leitlinie soll Grundlagen für handlungsrelevante ärztliche Entscheidungsprozesse liefern. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung hinsichtlich der Strahlentherapie nicht-maligner Erkrankungen und damit die Basis für eine individuell adaptierte, qualitätsgesicherte und wirtschaftlich ausgewogene Therapie zu garantieren.

### **1.3 Grundlagen der Methodik (S2e-Leitlinie)**

Es wurde eine systematische Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege ('Evidenz') zu den relevanten klinischen Fragestellungen wie folgt durchgeführt:

1. Systematische Suche nach Leitlinien zum gleichen Thema und Prüfung, ob einzelne Empfehlungen daraus übernommen bzw. adaptiert werden können
2. Eigene Literaturrecherche nach einem weitgehend standardisierten Procedere (PubMed, MedLine und Cochrane Library)
3. Darlegung der Auswahlkriterien für die Evidenz, insbesondere Ausschlussgründe
4. Zusammenfassung und Bewertung der Evidenz
5. Feststellung der Stärke der Evidenz (Evidenzgrad) und der Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad)

Die Leitlinie gliedert sich in einen allgemeinen und einen speziellen Teil.

Der allgemeine Teil beinhaltet Ausführungen und Statements zu den physikalischen Grundlagen, den radiobiologischen Mechanismen und dem radiogenen Risiko der Strahlentherapie nicht-maligner Erkrankungen.

Im speziellen Teil werden die einzelnen Indikationen vorgestellt. Dabei war den Autoren ein einheitliches Schema vorgegeben, welches Definition, Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese, Diagnostik und Differentialdiagnostik, Stadieneinteilung sowie allgemeine Therapiemöglichkeiten der einzelnen Erkrankungen berücksichtigt. Je Krankheitsbild folgt daran anschließend die Darstellung der speziellen strahlentherapeutischen Gesichtspunkte wie Indikationsstellung, Rationale, Zielvolumendefinition, Dosiskonzept, Bestrahlungstechnik, Zielvolumendefinition und Aspekte zum Strahlenschutz.



Die im speziellen Teil abgehandelten Indikationen enthalten das breite Spektrum häufiger und seltener benigner Erkrankungen, die dem praktisch tätigen Strahlentherapeuten in Deutschland zur Behandlung zugewiesen werden. Diese Auswahl hat natürlich nicht den Anspruch auf Vollständigkeit wobei angefügt werden muss, dass die Expertengruppe im Konsens entschieden hat, die gutartigen Erkrankungen des ZNS zunächst nicht in diese Leitlinie aufzunehmen.

Die Leitlinie soll aber in regelmäßigen Abständen (z.B. alle 3 oder 5 Jahre) aktualisiert werden. Dabei möchten wir Interessierte auffordern, aktiv mitzuarbeiten.

## 1.4 Schema der Evidenzgraduierung

Die Evidenzgraduierung erfolgte in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidence-Based Medicine für die Therapie von Erkrankungen [479].

<b>1a:</b>	Systematischer Review (mit Homogenität der Studienergebnisse) von randomisierten kontrollierten Studien
<b>1b:</b>	Einzelne randomisierte kontrollierte Studie (mit engem Konfidenzintervall)
<b>1c:</b>	Alles oder Nichts Prinzip
<b>2a:</b>	Systematischer Review (mit Homogenität der Studienergebnisse) von Kohortenstudien
<b>2b:</b>	Einzelne Kohortenstudie oder randomisierte kontrollierte Studie niedriger Qualität (z.B. <80% Follow-up)
<b>2c:</b>	Outcome-Studien, Ökologische Studien
<b>3a:</b>	Systematischer Review (mit Homogenität der Studienergebnisse) von Fall-Kontroll-Studien
<b>3b:</b>	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
<b>4:</b>	Fallserien (und Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien niedriger Studienqualität)
<b>5:</b>	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen

Tabelle 1. Level of Evidence (LoE) in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidence Based Medicine für die Therapie von Erkrankungen

## 1.5 Empfehlungen und deren Graduierung

Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte ebenfalls in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidence-Based Medicine für die Therapie von Erkrankungen [479].

<b>Grad A</b>	soll durchgeführt werden	Evidenzlevel Ia und Ib
<b>Grad B</b>	sollte durchgeführte werden	Evidenzlevel II oder III
<b>Grad C</b>	kann durchgeführt werden	Evidenzlevel IV
<b>Grad D</b>	Entscheidung ist offen	Evidenzlevel V

Tabelle 2. Graduierung der Empfehlung in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidence Based Medicine für die Therapie von Erkrankungen

## 1.6 Statements

Am Ende der speziellen Beiträge folgt eine Bewertung des Level of Evidence (LoE) mit dem Grad der Empfehlung für die Durchführung einer Strahlentherapie wie folgt (Beispiel):

**Die Radiotherapie sollte bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 2c, Empfehlungsgrad B**

## 2 Limitations (Update 2018)

Diese Leitlinie gibt Empfehlungen zur Radiotherapie zahlreicher benignen (extrakranieller) Erkrankungen. Basierend auf der Analyse des verfügbaren Literaturpools wurden Behandlungsempfehlungen mit der derzeit bestmöglichen Evidenz erstellt. Wo vorhanden, wurden Informationen aus (geeigneten) randomisierten Studien bevorzugt. Nicht selten finden sich allerdings lediglich Daten aus Studien minderer Qualität - mit all den damit verbundenen Unsicherheiten.

Die in Deutschland (mit Abstand) häufigsten Indikationen sind zweifelsohne die niedrig-dosierte Schmerzbestrahlung von Arthrosen und Insertionstendopathien. Entsprechend groß ist der verfügbare Datenpool (siehe Literaturverzeichnis). Den Autoren dieser Leitlinie ist allerdings bewusst, dass trotz hoher Informations-Quantität die Bewertung der Schmerzbestrahlung gewissen Einschränkungen unterliegt:

1. Auffallend ist eine Häufung von Literaturangaben mit positiven Ergebnissen der Schmerzbestrahlung. Jede Überpräsenz so genannter Positiv-Studien sollte Anlass geben, an einen Publikationsbias zu denken. Dieser erstmals als „File Drawer Problem“ 1979 von Robert Rosenthal beschriebene Effekt [663] kann auf das Problem hinweisen, dass „weniger genehme“ Ergebnisse auch „weniger gern“ veröffentlicht werden.

2. Bezieht man sich auf die Empfehlungen der Food and Drug Administration von 1970, entspricht kaum eine Studie zur Schmerzbestrahlung den Standards der Schmerztherapieforschung [363,757]. Die wenigen existierenden verblindeten und placebo-kontrollierten Studien zum Thema werden aufgrund ihrer Studienqualität kritisch gesehen [719]. Allerdings: Keine dieser Studien konnte eine strahlen-spezifische Schmerzreduktion gegenüber der Placebowirkung beweisen [255,274, 528,623,794]. Der gelegentliche Vorwurf von Kritikern, dass die niedrig-dosierte Schmerzbestrahlung nicht mehr ist als ein machtvoller Placeboeffect [58,255], ist somit nicht vollständig zu entkräften.

3. Die experimentellen in vitro und in vivo Arthritis-Modelle geben derzeit zwar plausible Vorstellungen, warum eine niedrig-dosierte Bestrahlung eine entzündungshemmende Wirkung hat (siehe Kapitel "*Radiobiologische Mechanismen der anti-inflammatorischen Wirkung niedriger Strahlendosen*" in dieser Leitlinie), die 1:1 Übertragung von Entzündungs-Modellen auf (chronische) Arthrosen ist allerdings unklar. So tritt die schmerzstillende Wirkung der Bestrahlung bei Arthrosen häufig erst nach vielen Wochen ein, bei entzündlichen Prozessen (z.B. Parotitis, Mastitis u.a.) aber unmittelbar. Der schmerzstillende Effekt kann bei Arthrosen Jahre anhalten, obwohl die eigentliche Ursache (Gelenkschaden) unverändert bleibt und somit die Schmerzen immer wieder neu ausgelöst werden müssten.

Ein wichtiges Thema stellt natürlich das Sekundärmalignomrisiko nach niedrig-dosierter Bestrahlung gutartiger Erkrankungen dar, zumal eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten im mittleren Lebensalter behandelt wird. Das derzeit verwendete Modell der „effektiven Dosis“ erfuhr in den letzten Jahren zwar stetige Anpassungen, ist aber nicht unumstritten (siehe Kapitel "*Radiogene Risiken nach niedrig dosierter Strahlentherapie insbesondere bei gutartigen Erkrankungen*" in dieser Leitlinie). Die wohl bessere Alternative wären reelle epidemiologische Daten. Leider stehen diese derzeit nur unzureichend zur Verfügbarkeit.

Die oben genannten Kontroversen sollten zur weiteren experimentellen und klinischen Untersuchungen motivieren:

1. Verblindete, gegen eine Placebobehandlung randomisierte Studien können selbstverständlich auch im Rahmen einer niedrig-dosierten Schmerzbestrahlung durchgeführt werden.
2. Die bisher durchgeführten strahlenbiologischen Untersuchungen zur Schmerzbestrahlung an Arthritis-Modellen sollten Anlass geben, diese auf geeignete Arthrose-Modelle [807] zu übertragen.
3. Zur besseren Risikoabschätzung sollten vermehrt epidemiologische Daten erhoben werden. Gerade in Deutschland müsste es hierzu ein ausreichendes Patientengut geben. Die direkte Patientennachverfolgung mit Eruiierung der Todesursache ist allerdings sehr aufwendig [141], wird jedoch aktuell im Klinikum Lippe in Zusammenarbeit mit der DEGRO-AG „Radiotherapie gutartiger Erkrankungen“ mit derzeit über 3000 Patienten durchgeführt (Stand 05/2018). Ein weniger aufwendiges Modell könnte ein einfacher Vergleich mit einer altersadaptierten Normal-Sterblichkeit unter Nutzung von behördlichen Melderegistern sein [681].

Die o.g. Anmerkungen sollen den Wert dieser Leitlinie in keiner Weise einschränken. Jeder einzelne Autor hat mit großer Sorgfalt sein Themengebiet bearbeitet und sich in mehreren Leitliniensitzungen der kontroversen Diskussion gestellt. Als Ergebnis ist eine Leitlinie zur Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen entstanden, die derzeit den höchsten Konsens innerhalb der eigenen Fachgesellschaft darstellen dürfte.

## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 Physikalische Grundlagen (Update 2018)

#### 3.1.1 Einleitung

Zur Behandlung von entzündlichen und hypertrophen Prozessen sowie der Behandlung von gutartigen Tumoren werden ionisierende Strahlen verwendet, welche in Form von Röntgen-, Gamma-, Elektronen- oder Teilchenstrahlen technisch erzeugt werden können.

##### *Verwendete Verfahren*

Die physikalische Wechselwirkung der Strahlung mit der Materie findet in Form des Photoeffekts, des Compton-Effekts und der Paarbildung statt. Dabei bewirkt ionisierende Strahlung Veränderungen der biologischen Materie, welche in Form von genetischen Änderungen, Zelldefekten und Änderungen von Stoffwechselprozessen stattfinden können. Die strahlentherapeutische Behandlung von gutartigen Erkrankungen erfolgt mit den gleichen Gerätschaften und gemäß den gleichen Prinzipien und Abläufen wie in der Radioonkologie [643,719].

Da für die physikalischen Parameter der Bestrahlungsgeräte ein Evidenzlevel gemäß Evidence-based medicine nicht bestimmt werden kann, wird zur geeigneten Wahl des Bestrahlungsgerätes der Empfehlungsgrad B festgelegt. Je nach Lage des Zielvolumens und dadurch gewählten Dosierungstiefe sollen die in Tabelle 3 aufgeführten Geräte zur Behandlung verwendet werden.

#### 3.1.2 Teletherapie

Die Strahlentherapie nicht-maligner Erkrankungen kann mittels Einsatz von medizinische Elektronen Linearbeschleunigern (Energiebereich 6 - 18MeV), Co-60 Gammabestrahlungsgeräten (1.17 und 1.33 MeV) und Röntgentherapiegeräten durchgeführt werden.

##### 3.1.2.1 Röntgenanlagen

Die immer noch in Krankenhäusern und Praxen anzutreffenden Röntgentherapieanlagen aus den 1950er und 1960er Jahren sind in der Regel für zwei Arbeitsplätze eingerichtet, eine Weichstrahl- (bis 100 kV) [156] und eine Halbtiefentherapieanlage (ab 100 kV) [155]. Die Dosisverteilung in Luft ist bei Röntgentherapiegeräten weder symmetrisch noch gleichförmig. Die größte Abweichung ergibt sich in Richtung parallel zur Röhrenachse, sie ist abhängig vom Anodenwinkel und dem Heeeffekt. Der Anodenwinkel wird so gewählt, dass diese beiden Effekte sich in der Balance befinden, in der Regel ist er 30° für Orthovoltgeräte und 45° für Geräte der Oberflächentherapie [434]. Bei einem Röntgentherapiegerät, das für einen großen Spannungsbereich (50 kV bis 300 kV) ausgelegt ist, beträgt der Anodenwinkel 30° [769]. Zur Homogenisierung der Strahlung werden Filter aus Aluminium, Kupfer oder Blei bzw. Kombinationen aus Aluminium, Kupfer und Zinn verwendet, die in kodierten Filterhaltern eingesetzt sind.

Für die Oberflächentherapie sind Kenntnisse der Tiefendosisverteilung oft von untergeordnetem Interesse, solange sich kein Risikoorgan unter dem Zielvolumen befindet. Häufiger wird in dieser Region eine sehr gleichförmige Dosisverteilung gefordert, die durch Messungen des Querprofils

bestimmt werden kann. Der Halbschattenverlauf muss genau bekannt sein, wenn in unmittelbarer Nachbarschaft des Strahlungsfeldes Risikoorgane, wie z.B. das Auge liegen.

Sollen mit dem Orthovoltgerät tiefer liegende Gewebe bestrahlt werden, sind neben der Querprofilanalyse in diesen Tiefen auch genaue Informationen über den Tiefendosisverlauf unverzichtbar.

Zur besseren Begrenzung der Bestrahlungsfelder werden Tubusse von 25 bis 50 cm Länge benutzt, die auf die Haut aufgesetzt werden. Typische Tubus-Feldgrößen sind 4x6, 6x9, 8x10, 10x15 oder 15x20 cm<sup>2</sup>. Daneben gibt es offene Rundtubusse ab 1 cm Durchmesser.

Moderne Röntgentherapieanlagen mit moderner Schalt- und Sicherheitstechnik, genügen hinsichtlich der Handhabung und Vielseitigkeit allen heutigen Anforderungen und sind sowohl für die Weichstrahl-, als auch die Hartstrahltherapie geeignet.

Die Strahlenqualität einer Röntgentherapieanlage ist gekennzeichnet durch

- a) Röhrenspannung
- b) Gesamtfilterung
- c) 1. und 2. Halbwertdicke

Die Halbwertdicke (HWD) ist diejenige Schichtdicke eines Bezugsmaterials (Aluminium oder Kupfer), die die Luftkermaleistung im eng eingebündelten Strahlenbündel auf die Hälfte reduziert, die 2. HWD reduziert sie auf ein Viertel. Sie wird in mm Al (bis 120 kV) bzw. mm Cu angegeben. Die beiden HWD  $s_1$  und  $s_2$  werden in einem engen Strahlenbündel hinter dem Gesamtfilter gemessen. Diese Messungen sind aufwendig und es wird hochreines Aluminium und Kupfer benötigt, deren Anschaffung entsprechend teuer ist. Im AAPM-TG 61 Report [496] wird ausgeführt, dass die Angabe der 1. und 2. Halbwertdicke für einen größeren Spannungsbereich gültig sein können, andererseits kann eine Spannungsstufe an unterschiedlichen Röntgentherapiegeräten zu verschiedenen HWD führen. Es wird vorgeschlagen, neben den HWD zusätzlich die Spannungsstufe und das Verhältnis der Energiedosiswerte in 2 cm und 5 cm Wassertiefe anzugeben. Der DGMP-Bericht Nr. 15 schlägt als alternativen Weg die Kennzeichnung der Strahlenqualität durch Messungen im Wasser in den Tiefen 5 cm und 10 cm oder wasseräquivalentem Festkörperphantom bei konstantem Fokus-Messort-Abstand von 50 cm und der Feldgröße 125 cm<sup>2</sup> vor:

$$QR = M_{10} / M_5$$

Daraus kann für Spannungen über 100 kV die entsprechende Halbwertdicke  $s_1$  in mm Cu bestimmt werden [155].

Die Dosimetrie sollte mit einer zur Anzeige der Wasser-Energiedosis kalibrierten Ionisationskammer oder einer frei in Luft zur Anzeige der Luftkerma kalibrierten Ionisationskammer entsprechend der DIN 6809-4 erfolgen [160]. Die Farmer-Kammer gilt für Bestimmung der HWD und Messung der Absolutdosis als Goldstandard [496].

Streueffekte sind bei kV-Strahlung von großer Bedeutung. In besonderer Weise spielt der Rückstrefaktor (RSF) eine wichtige Rolle, die auch bei der Therapieplanung berücksichtigt werden muss. Der RSF ist definiert als das Verhältnis der Luftkerma an der Oberfläche eines Wasserphantoms zur Luftkerma an gleicher Position frei in Luft gemessen [642].

Der Rückstreufaktor variiert als eine komplexe Funktion der Röntgenenergiespektren, der Feldgröße, des Quelle-Oberflächen-Abstandes und der verschiedenen Phantommaterialien [329]. Die Unsicherheit für experimentell bestimmte RSF rührt von der Veränderung des Energiespektrums der kV-Strahlung bei dem Übergang von Luft in ein Phantom und im Energieansprechvermögen des Detektors, sowie von Störungen der Photonenfluenz her. Theoretische Daten zeigen, dass der Energie-Übertragungskoeffizient  $\mu_{tr}$  allerdings nur eine Änderung in der Größenordnung von 10% erfährt [434]. Das RSF-Maximum liegt bei einer HWD von 1,0 mm Cu, was einer Spannungsstufe von 150 kV entspricht. Monte Carlo Simulationen für 120 – 200 kV-Strahlung ergaben Abweichungen von weniger als 3% zu den publizierten RSF-Daten des AAPM-TG 61 Berichts [545]. Es wird empfohlen mit diesen RSF-Daten die Bestrahlungsplanung durchzuführen [329].

Bei eigenen Messungen durch den MPE ist auf das richtige Phantommaterial zu achten, PMMA und RW3 führen als Rückstreumaterial zu Abweichungen bei den Messungen für die RSF von bis zu 7% bei 50 kV, bei höheren Strahlenergien werden die Fehler geringer.

#### Bestrahlungsplanung

Da der MPE bei der Erstellung des physikalischen Bestrahlungsplanes nicht auf ein Therapieplanungssystem zurückgreifen kann, benötigt er Tabellen, die eine Handrechnung für die Monitor Einheiten oder Bestrahlungszeit ermöglichen.

Die dem Patienten applizierte Dosis bei einer bestimmten Röntgenenergie hängt von einer Anzahl von Faktoren ab [434]:

- a) Tiefendosiswert am Referenzpunkt
- b) Tubus
- c) Effektive Feldgröße nach Abschirmmaßnahmen
- d) Größe des Luftspalts zwischen Tubusunterkante und Patientenoberfläche

Erforderlich sind Tabellen bzw. graphische Verläufe für folgende Größen:

- a) Dosistabelle
- b) Tiefendosisstabelle
- c) Rückstreufaktoren (RSF)
- d) Rückstreuaufbaueffekt

Die Dosierung bei nicht-malignen Erkrankungen sollte wie allgemein in der Strahlentherapie auf den Referenzpunkt nach ICRU 50/62 [351,353] erfolgen. Eine maximale Dosisinhomogenität von -5 bis +7 % ist grundsätzlich anstrebenswert, aber aufgrund der steilen Dosisgradienten mit Röntgentherapieanlagen häufig nicht zu erreichen. In der Regel wird auf die Oberfläche normiert, die Strahlenqualität ist so auszuwählen, dass das Zielvolumen noch von der 90%-Isodose umschlossen wird [329]. Diese Bedingung lässt sich im Bereich der Oberflächentherapie für Zielvolumen in einer Tiefe bis 5 mm und in der der Halbtiefentherapie bis 400 kV nur bis zu Tiefen von ca. 5 cm erfüllen. Deshalb sollten Krankheitsherde, die tiefer als 5 cm unter der Haut liegen, nicht der Röntgentherapie zugeführt werden. Zu protokollieren sind die Dosierungsdosis, die Maximaldosis, die Referenzdosis und das Dosisminimum im Zielvolumen. Bei Gegenfeldtechniken ist der Beitrag beider Felder entlang des Zentralstrahls entsprechend der Tiefendosisverteilung zu berücksichtigen und bei der Bestimmung der Maximaldosis auf der Haut zu addieren.

Zusätzlich kann der Einsatz von abschirmenden bzw. kollimierenden Maßnahmen (z.B. in Form von Bleiblenden) je nach Größe des Zielvolumens erforderlich sein. Für Bleiabschirmungen sollten nicht die Bleigleichwerte, die im Strahlenschutz der Röntgendiagnostik als ausreichend angesehen werden, als Orientierung dienen [161], sondern vielmehr die Vorgaben in der MV-Strahlentherapie, die Abschirmungen von 5 Halbwertschichtdicken vorsehen, Anwendung finden [342]. Bleiabschirmungen zur Begrenzung des Nutzstrahls sollten bis 50 kV eine Dicke von 0,15 mm, darüber bis 100 kV eine Dicke von 0,8 mm, von 120 bis 200 kV eine Dicke von 2,0 mm und darüber bis 300 kV eine Dicke von mindestens 4,0 mm aufweisen [811]. Wenn sehr irreguläre Feldformen mit Bleiabschirmungen geformt werden, muss ein Korrektionsfaktor für die Output-Faktoren eingeführt werden, der sich aus dem Verhältnis des RSF des irregulären und des RSF des offenen Feldes ergibt.

Blei eignet sich aufgrund seiner hohen Ordnungszahl ( $Z=82$ ) hervorragend als Abschirmmaterial zur Abschirmung von gesundem Gewebe. Allerdings führen Abschirmungen mit Blei zu einer Verminderung der Rückstreuung und folglich zu einer Dosisreduktion an der Oberfläche. Diese Dosisreduktion ist eine Funktion der Feldgröße, Bleidicke, Energie und der Tiefe der Bleiabschirmungen. Die größte Abnahme der Oberflächendosis wurde bei Röntgenenergien mit Erzeugungsspannungen von etwa 100 kV beobachtet [329]. Eine Verminderung der Oberflächendosis bewirken auch tieferliegende Knochen und Lufteinschlüsse. Es wird daher empfohlen, eine Abschätzung der Dosisreduktion durch Berücksichtigung der verschiedenen Einflussfaktoren, vorzunehmen.

Wird Blei hinter das Zielvolumen gebracht, z.B. bei Bestrahlungen der Lippe oder des Ohres, treten sehr bedeutsame Störungen in der Dosisverteilung an den Grenzflächen zwischen Wasser/Weichteilgewebe und Materialien mit hoher Ordnungszahl auf. An solchen Grenzflächen kann es zu Änderungen des RSF von bis zu 15% kommen. In diesen Fällen ist es ratsam die Oberfläche des Bleis mit Material einer niedrigeren Ordnungszahl zu bestreichen.

Bei Feldaussparungen mit Blei kann der Therapiestrahle mit niederenergetischen Elektronen kontaminiert sein, die bei 150 kV-Strahlung zu einer Dosisverdopplung an der Oberfläche führen können und bei 300 kV sogar zu einer Verdreifachung. Abhilfe kann die Umwicklung von den Bleiabschirmungen bzw. auch den Tubussen mit dünner Plastikfolie schaffen.

Für die Erstellung der Tiefendosiskurven und Dosistabellen ist der zuständige MPE verantwortlich. Vom Hersteller mitgelieferte Unterlagen zur Dosisverteilung sollten vor der Verwendung verifiziert werden. Für die Bestimmung des Rückstreufaktors und der Korrektur des Rückstreuauflaufeffektes wird der MPE häufig auf Tabellenwerke zurückgreifen müssen, die diese Werte für die jeweilige Strahlenqualität in Halbwertdicken Aluminium und Kupfer angeben.

Für die praktische Durchführung einer Bestrahlungsplanung benötigt der MPE die Strahlungsqualität in Halbwertdicken Aluminium und Kupfer. Damit lassen sich relative Tiefendosiswerte aus den Tabellen des BJR 25 [113] (besser sollten selbst gemessene benutzt werden) herausuchen. Die RSF sind schon enthalten, wenn die durchstrahlte Körperregion dicker als 10 cm ist. Dann sind die Beiträge, die von der Rückstreuung herrühren, in der Sättigung. Die Messvorschrift zur Kalibrierung einer Röntgentherapieeinrichtung verlangt daher auch eine Mindestdicke des rückstreuenden Materials von 10 cm. Bei geringeren Dicken ist die Rückstreuung noch nicht in der Sättigung und die Oberflächendosis fällt entsprechend geringer aus. Dieser Effekt steigt bis ca. 150 kV an und nimmt zu noch höheren Spannungen wieder ab. Bei geringen Dicken von wenigen Zentimetern kann dieser Effekt zu Unterdosierungen von bis zu 30% führen [844]. Eine Dosiskorrektur sollte in diesen Fällen von dem MPE anhand von Tabellen [75,155] vorgenommen werden. Eine andere Möglichkeit, z.B. bei



Bestrahlungen der Hand, ist die Lagerung auf zusätzlichem Rückstreumaterial unter der Hand [329]. Mit dieser Lagerung sollte dann auch die Dosimetrierung erfolgen.

Neben der Rückstreuung tritt auch Seitwärtsstreuung auf, die bei Feldgrößen ab ca. 6x6 cm<sup>2</sup> dazu führt, dass nicht die Tubusgrenzen den Feldgrenzen nach ICRU 50 [351] entsprechen, sondern die 50%-Isodose etwa 2 - 3 mm nach außen verschoben ist. Dieser Effekt ist für alle Strahlenqualitäten von 50 - 300 kV zu beobachten und sollte bei der Sicherheitssaumbestimmung berücksichtigt werden. Besonders kritisch ist dieser Effekt bei Bestrahlungen in unmittelbarer Nachbarschaft des Auges. Hier ist auch beachten, daß Abschirmmaßnahmen mit Blei an kritischen Strukturen wie der Augenlinse zwar die Primärstrahlung erheblich reduzieren, dafür aber aufgrund von Streueffekten die geplante Dosis sich um 25% erhöhen kann.

Während Muskel- und Fettgewebe die Tiefendosisverteilung im Vergleich zu der in Wasser um weniger als 5% ändern, führt die Energieübertragung durch den Photoeffekt bei Photonenenergien bis etwa 200 keV zu Überexpositionen des Knochens von bis zu 700% [155]. Wenn beim Durchgang von Röntgenstrahlung durch Knochengewebe für Korrekturen der Dosis und Tiefendosisverteilung auf Wechselwirkungskoeffizienten aus Tabellen für monoenergetische Photonen zurückgegriffen werden soll, wird die "effektive Photonenenergie" benötigt. Diese ist definiert als die Energie einer monoenergetischen Photonenstrahlung, welche die gleiche erste Halbwertdicke in Kupfer besitzt, wie die vorliegende polychromatische Strahlung. Sie wird durch Berechnung des mittleren Massenschwächungskoeffizienten für Kupfer aus der Beziehung

$$\mu/\rho = \ln 2 / (\rho * s_1)$$

aus entsprechenden tabellierten Massenschwächungskoeffizienten für monoenergetische Photonen interpoliert [642].

Der lineare Schwächungskoeffizient ist für die einzelnen Gewebe für monoenergetische Photonenenergien tabelliert [155] und mit dem Schwächungsgesetz kann die Tiefendosisverteilung im Knochen rechnerisch korrigiert, bzw. aus graphischen Auftragungen der relativen Massenenergieabsorption gegen die Photonenenergie die Überexposition abgeschätzt werden.

Ein anderer Weg die Oberflächendosis für ein spezielles Gewebe (Medium) aus der Oberflächendosis im Wasserphantom zu gewinnen, stellt die Umrechnung mit folgendem Korrektionsfaktor dar:

$$C_w^{med} = \frac{B_{med}}{B_w} \left[ \left( \frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{med,w} \right]_{air}$$

mit  $\left( \frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{med,w}$  als dem Verhältnis der Massen-Energieabsorptionskoeffizienten vom Medium und Wasser gemittelt über das primäre Photonenspektrum frei in Luft und B<sub>med</sub> und B<sub>w</sub> als RSFs für das Medium bzw. Wasser [496]. Im AAPM TG-61 Bericht sind Korrektionsfaktoren für unterschiedliche Gewebetypen aufgeführt.

### Qualitätskontrolle

Feldkontrollaufnahmen am Linearbeschleuniger gehören seit Jahrzehnten zum Standard in der Strahlentherapie mit ultraharten Röntgenstrahlen, seit etwa 20 Jahren werden sie hauptsächlich mit elektronischen Portal Imaging Systemen durchgeführt. Für die Bestrahlung der benignen Erkrankungen Morbus Dupuytren, Epicondylopathia humeri, Fasciitis plantaris und Periarthropathia humero-scapularis wurden mit humanoiden Phantomen am Röntgentherapiegerät (20 – 200kV) Feldkontrollaufnahmen mit Speicherfolien bei verschiedenen Spannungsstufen versucht. Es zeigte

sich, das der Spannungswert gegenüber der therapeutischen Spannungsstufe etwas reduziert werden musste, um aussagefähige Aufnahmen zur Lagerungskontrolle und Dokumentation zu erhalten: bei der Hand von 40 kV auf 20 kV, bei Fuß, Ellbogen und Knie von 75 kV auf 50 kV [76].

### 3.1.2.2 Gammabestrahlungsgeräte

Als Gammabestrahlungsgeräte sind teilweise noch  $^{60}\text{Co}$  Geräte im Einsatz. Die Energie der durch radioaktiven Zerfall von  $^{60}\text{Co}$  ausgesandten Gammastrahlung beträgt 1,17 MeV und 1,33 MeV. Der Ablauf erfolgt hierbei analog zum Linearbeschleuniger.

### 3.1.2.3 Linearbeschleuniger

In Linearbeschleunigern werden von einer Kathode emittierte Elektronen in elektromagnetischen Feldern beschleunigt. Dabei können sowohl die beschleunigten Elektronen selbst, als auch die beim Auftreffen der Elektronen auf ein Target durch Abbremsung erzeugten Photonen verwendet werden.

Photonen im Energiebereich von 6-18 MeV

Elektronen im Energiebereich von 6-21 MeV

Die Behandlung der gutartigen Erkrankungen [643,719] erfolgt analog der Prinzipien zur Behandlungsplanung und Durchführung der Strahlentherapie von malignen Erkrankungen in der Radioonkologie [153,162,163,164,351,352,354, 643,719,759]. Der Ablauf wird im Folgenden skizziert:

#### *Festlegung des Zielvolumens*

Nach Anamnese des Patienten und der Indikationsstellung erfolgt durch den Facharzt für Strahlentherapie die Festlegung des klinischen Zielvolumens (clinical target volume - CTV). Zur Berücksichtigung von Lagerungsungenauigkeiten, Bewegungsartefakten und Unsicherheiten bei der Bestimmung des Tumolvolumens wird das Planungszielvolumen (planning target volume – PTV) definiert, welches für die Bestrahlungsplanung verwendet wird [153, 162,163,164].

#### *Bestrahlungsplanung*

Unter Berücksichtigung des CTV, seiner Lage und Nachbarschaft zu strahlenempfindlichen Risikoorganen und der vorhandenen technischen Möglichkeiten wird durch einen Medizinphysikexperten und einen Facharzt für Strahlentherapie ein Bestrahlungsplan erstellt. Um unerwünschte Nebenwirkungen im umliegenden Gewebe zu vermeiden [165], ist es notwendig, das Zielvolumen (PTV) [153,163,164,165] möglichst homogen mit der angestrebten Dosis im Referenz-Dosispunkt [154] und mit möglichst wenig Dosis in angrenzenden Risikostrukturen und Normalgewebe zu bestrahlen.

Dies wird durch die Wahl einer geeigneten Strahlenart und Energie (siehe Tabelle 3), sowie mittels einer geeigneten Bestrahlungstechnik erreicht. Dabei kommen je nach Art der Erkrankung und Lage des Zielvolumens Tabellenkalkulationen oder Computergestützte Bestrahlungsplanungssysteme [153,350] zum Einsatz. In vielen Fällen ist hierbei die Verwendung von Stehfeldtechniken und Gegenfeldtechniken ausreichend [154].

Dennoch sollen die durch die Verwendung von Linearbeschleunigern verfügbaren geometrischen Möglichkeiten, wie die einfach zu generierende Konformation der Strahlenfelder mittels MLC oder Blöcken gerade bei direkter Nachbarschaft des Zielvolumens zu kritischen Organen genutzt werden.

Gegebenenfalls müssen weitere Möglichkeiten zur Dosisoptimierung, wie z. B. die individuelle Anfertigung von Boli, genutzt werden.

Bei Anwendung von Elektronenbestrahlung zur Behandlung oberflächennaher Zielgebiete [354,719] ist zur Eingrenzung des Bestrahlungsfeldes die Anfertigung von speziellen Elektronenblenden notwendig, welche vor Verwendung am Patienten entsprechend dosimetriert werden müssen.

#### *Bestrahlung*

Zur Umsetzung des Bestrahlungsplans und der Bestrahlungstechnik muss der Bestrahlungsplan auf den Patienten übertragen und zur reproduzierbaren Einstellung am Bestrahlungsgerät mittels entfernbare Hautmarkierungen am Patienten umgesetzt werden. Zur Festlegung des Isozentrums des Bestrahlungsplanes und gegebenenfalls seiner Feldeintrittspforten stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung.

#### *Einstellung am Gerät*

Bei einfachen Gegebenheiten kann der Patient nach vorheriger Festlegung von Referenz-Dosispunkt [153], Durchmesser des Patienten am Einstellpunkt (bei Verwendung von Gegenfeldtechniken) und der anzuwendenden Feldgröße(n) direkt am Bestrahlungsgerät nach anatomischen Kriterien eingestellt werden. Dabei sind Kontrollaufnahmen, welche die Einstellgenauigkeit überprüfen (siehe 1.4.4 Qualitätskontrolle), notwendig.

#### *Virtuelle Simulation*

Erstellung eines Planungs-CT für die computergestützte Bestrahlungsplanung und gleichzeitige Festlegung des Isozentrums der zu planenden Bestrahlungstechnik mittels eines verfahrenbaren Lasersystems und Markierung auf der Haut.

#### *Simulation*

Verwendung eines Röntgengeräts mit Fluoroskopiemöglichkeit, welches dieselbe Geometrie und technischen Möglichkeiten zur Einstellung der Felder wie das Bestrahlungsgerät aufweist. Dabei werden die gewählte Bestrahlungstechnik mittels Röntgenkontrolle am Simulator umgesetzt und entsprechende Markierungen des raumfesten Lasersystems und der Feldeintrittspforten auf der Haut des Patienten angebracht.

Anschließend kann der Patient am Bestrahlungsgerät gemäß den angebrachten Markierungen eingestellt und behandelt werden.

#### *Qualitätskontrolle*

Um die Umsetzung des Bestrahlungsplans und der Bestrahlungstechnik zu kontrollieren (Verifikation [162]) ist es u.a. notwendig, die korrekte Lage der Strahleneintrittspforten der einzelnen Bestrahlungsfelder und ihre Feldform (Feldgröße und eventuelle Konformation) zu überprüfen. Dies kann durch verschiedene Verfahren mittels Feldkontrollaufnahmen erreicht werden:

#### *Konventionelle Filmaufnahmen:*

Aufnahme der einzelnen Bestrahlungsfelder auf Filmen während der durchgeführten Bestrahlungssitzung.

#### *Portal Imaging Systeme:*

Anstelle von Filmen können elektronischen Verfahren wie z.B. Portal Imaging Systeme verwendet werden, welche ebenfalls die vom Beschleuniger ausgesandte Strahlung während der Bestrahlungssitzung zur Aufnahme nutzen.

### 3.1.3 Brachytherapie

#### *Zielsetzung*

Als eine Folge des Abstandsquadratgesetzes fällt die Dosis in unmittelbarer Nähe des Strahlers steil ab. Dieser Umstand wird in der Brachytherapie gezielt ausgenutzt, um eine hohe Dosis direkt an das Zielgebiet zu bringen, mit einer guten Schonung des umliegenden, nicht betroffenen Gewebes [164].

Eine Form nicht-maligne Erkrankungen zu bestrahlen, ist die endovaskuläre Brachytherapie, bei der radioaktive Flüssigkeiten in einen Ballonkatheter eingefüllt werden, z.B. zur Restenoseprophylaxe. Diese Methode, die ausschließlich Gefäßbestrahlungen betrifft, wird hier nicht behandelt.

#### *Kontakttherapie*

Bei der Kontakttherapie werden Strahlenträger direkt auf das Zielgebiet gelegt. Die Anwendung von Radiostrontium-Dermaplatten für Bestrahlungen der Haut haben die Strahlentherapeuten verlassen [358].

Für ophthalmologische Anwendungen werden kalottenförmige Applikatoren mit Durchmessern von 5,2 bis 12 mm verwendet. Für die Bestrahlungsplanung muss sowohl die Maximaldosis an der Oberfläche, als auch die erste Halbwertsschichtdicke im Gewebe bekannt sein. Die Tiefenausdehnung der zu behandelnden oberflächlichen Läsionen sollte 10 mm nicht überschreiten.

#### *Radionuklide*

Zum Einsatz kommt der Betastrahler Strontium-90, der unter Aussendung von Beta-Elektronen mit einer niedrigen Energie (0,546 MeV) mit einer langen Halbwertszeit von 28,7 Jahren zerfällt. Hochenergetische Beta-Elektronen (2,27 MeV) emittiert das Tochternuklid Yttrium-90. Dessen kurze Halbwertszeit von 64 Stunden ist ohne weitere Bedeutung, da sich ein Zerfallsgleichgewicht zwischen Strontium-90 und Yttrium-90 einstellt. Die Halbwertsschichtdicke beträgt 1,5 mm in Wasser [249]. Als Endprodukt entsteht Zirkonium-90.

Ein weiterer gebräuchlicher ophthalmologischer Applikator ist Ruthenium-106 (zerfällt in Rhodium-106), der den Vorteil einer höheren Beta-Elektronenenergie (3,4 MeV) und größeren Halbwertsschichtdicke (3 mm) gegenüber Strontium-90/Yttrium-90 hat [249]. Die Halbwertszeit ist mit 369 Tagen kürzer als bei Strontium-90 [155].

Als Gammastrahler kommt Palladium-103 (verschiedene Gammaenergien von 0,08 - 0,48 MeV) bei ophthalmologischen Anwendungen zum Einsatz, die Halbwertsschichtdicke und -zeit betragen 16 mm und 17 Tage.

#### *Bestrahlungsplanung*

Für die Bestrahlungsplanung muss sowohl die Maximaldosis an der Oberfläche, als auch die erste Halbwertsschichtdicke im Gewebe bekannt sein. Die Bestrahlungszeittabellen sollten für Strontium-90 Applikatoren jährlich, für Ruthenium-106 wöchentlich und für Palladium-103 täglich an den radioaktiven Zerfall angepasst werden.

#### *Strahlenschutz*

Beim Umgang mit den Betastrahlern sollte beachtet werden, dass zwar die Eindringtiefe in Gewebe nur wenige Millimeter beträgt, die Reichweite der hochenergetischen Elektronen in Luft von z.B. Strontium-90 aber etwa 10 m beträgt. Daher dürfen die aktiven Seiten der Applikatoren nie in Richtung auf eine Person gehalten werden.

### 3.1.4 Dokumentation

Sämtliche Parameter der strahlentherapeutischen Behandlungen (Bestrahlungsplan, Bestrahlungskonzept, Dosis, Zeitraum und Verifikationsaufnahmen) werden im sogenannten Bestrahlungsprotokoll [163] dokumentiert, welches gemäß der gesetzlichen Vorgaben [759] 30 Jahre aufbewahrt werden muss.

Gerätschaft	Energie	Dosierungstiefe	Empfehlungsgrad
Röntgenanlage - Oberflächentherapie	10 - 50 keV	0,1 - 0,15 mm	B
Röntgenanlage – Weichstrahltherapie	50 - 100 keV	< 2 cm	B
Röntgenanlage – Orthovolttherapie	100 - 400 keV	< 5 cm	B
Cobaltgerät	1,17 bzw. 1,33 MeV	< 10 cm	B
Linearbeschleuniger: - Photonen - Elektronen	6 MeV - 18 MeV 6 MeV - 21 MeV	Alle Tiefen  (ggf. Verwen- dung von zu- sätzlichem Aufbaumaterial, z.B. Flabs)	B
Brachytherapie (Sr <sup>90</sup> -Strahler)	2.2 MeV β <sup>-</sup> -Strahlung Kontakttherapie	< 10 mm	B

Tabelle 3. Empfohlene Gerätschaften in Abhängigkeit von der Dosierungstiefe des zu behandelnden Zielvolumens

### 3.2 Radiobiologische Mechanismen der anti-inflammatorischen Wirkung niedriger Strahlendosen (Update 2018)

Eine Entzündung ist ein basaler immunologischer Effektor-Prozess als Antwort auf Schädigungen jeglicher Art, seien sie infektiöser, chemischer oder physikalischer Natur. Dabei ist die Entzündungsreaktion ein auf multiplen Ebenen regulierter Prozess, der durch eine komplexe und im chronischen Verlauf pathophysiologische Interaktion einer Vielzahl von Immunzellen und löslicher Faktoren gekennzeichnet ist. Entsprechend ist davon auszugehen, dass die klinisch empirisch belegte anti-inflammatorische und analgetische Wirksamkeit niedriger Strahlendosen auf der Modulation von mehreren Komponenten und wesentlicher entzündungsrelevanter Mechanismen beruht. Dies konnte in aktuellen experimentellen Untersuchungen nun belegt werden.

Als ein initialer Schritt der Entzündungskaskade wird die Adhäsion von mononukleären und polymorphnukleären Leukozyten (Monozyten und Granulozyten) aus dem peripheren Blut an aktivierte Endothelzellen und die anschließende Wanderung dieser Immunzellen in das entzündete Gewebe angesehen. Als ein Wirkmechanismus der niedrig-dosierten Strahlentherapie (0,3-1,0 Gy) wurde dabei, unabhängig vom bestrahlten Kompartiment (Leukozyten oder Endothelzellen), eine signifikante Minderung des Adhäsionsprozesses beobachtet [322,416]. Diese Charakteristik koinzidiert mit einer gesteigerten Expression und Aktivität des anti-adhäsiv wirksamen Zytokins Transforming Growth Factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) in Endothelzellen, das auch im Tiermodell einen Schlüsselfaktor für eine radiogene Adhäsionshemmung darstellt [21,657]. Aktuelle Untersuchungen belegen zudem, dass die verminderte Adhäsion auch mit einer diskontinuierlichen Produktion von reaktiven Sauerstoffmetaboliten (ROS) assoziiert ist, deren Grundlage auf einer strahlenvermittelten Minderung der Aktivität des Transkriptionsfaktors Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) und Enzymen wie der Glutathionperoxidase beruht [463].

Strahlung kann zudem über Stressreaktionen zum Absterben von Zellen führen. Eine Apoptose ist ein physiologisches Selbstmordprogramm der Zelle, das durch eine Vielzahl von Stimuli, einschließlich ionisierender Strahlung, induziert wird [298]. Sie spielt eine zentrale Rolle in der Regulation einer Immunreaktion und bei der Bestrahlungsantwort. Nach Bestrahlung von Granulozyten und Monozyten wurde ein diskontinuierlicher Verlauf der Apoptoseinduktion mit einem relativen Maximum im Dosisbereich zwischen 0,5 und 1,0 Gy beobachtet [233,414], der durch einen Zellverlust zu einer verminderten Rekrutierung von Entzündungszellen beitragen kann. Dies wird zudem durch eine verminderte Oberflächenexpression von Adhäsionsmolekülen wie dem E-Selektin auf Endothelzellen [322,657] bzw. durch eine proteolytische Spaltung von L-Selektin auf apoptotischen Monozyten [414] verstärkt. Darüber hinaus konnte eine Modulation des überlebensrelevanten Enzyms AKT-Kinase [233] und eine Minderung der Freisetzung des chemotaktisch wirksamen Zytokins CCL20 in Granulozyten nach Bestrahlung im relevanten Dosisbereich von 0,3-0,7 Gy gezeigt werden [655]. Des Weiteren werden apoptotische Zellen neutral oder anti-entzündlich beseitigt, d.h. die sie aufnehmenden Fresszellen sezernieren anti-entzündliche Zytokine [809].

Die anschließende Effektorphase der Entzündung ist durch eine Akkumulation von Monozyten und deren nachfolgende Differenzierung zu dendritischen Zellen und inflammatorischen Makrophagen charakterisiert [793]. Makrophagen wiederum unterstützen den lokalen Entzündungsprozess durch eine Vielzahl von Funktionen wie Phagozytose, zytotoxische Aktivität, Prozessierung/Präsentation von Antigenen und die Fähigkeit zur Sekretion von Zytokinen, ROS und Stickoxid [228]. Stickoxid reguliert die Gefäßpermeabilität, fördert eine Oedembildung und ist an der Entstehung von Entzündungsschmerz beteiligt [335]. Nach Bestrahlung von aktivierten Makrophagen hingegen

beobachtet man eine Minderung der Proteinexpression der induzierbaren Stickoxid-Synthase (iNOS) und der Stickoxid-Produktion [326] bzw. der Freisetzung von ROS [686], die mechanistisch zu der klinisch beobachteten analgetischen Wirkung einer niedrig-dosierten Strahlentherapie beitragen können. Interessanterweise ist auch eine histologisch beobachtete Hemmung der Krankheitsprogression in einem Arthritis-Tiermodell mit einer Modulation der iNOS-Aktivität assoziiert [327]. Aktuelle Untersuchungen belegen zudem eine Minderung der Migrationsaktivität und der Sekretion des entzündungsfördernden Zytokins Interleukin-1 (IL-1) in stimulierten Makrophagen während eine gesteigerte Expression des entzündungshemmenden Faktors TGF- $\beta$ 1 gezeigt werden konnte [487,848].

Ein gemeinsames strahlenbiologisches Charakteristikum der entzündungshemmenden Effekte niedriger Strahlendosen ist deren diskontinuierliche Dosis-Effekt-Beziehung mit ausgeprägter Wirksamkeit im Dosisbereich von 0,3 - 0,7 Gy [221,652]. Dieses Verhalten bestätigt sich auch in der biphasischen Aktivität von entzündungsrelevanten und anti-oxidativen Transkriptionsfaktoren wie dem nukleären Faktor kappa B (NF- $\kappa$ B) und Nrf2 [463,487,654], in einen nicht-linearen Nachweis des DNA-Doppelstrangbruchmarkers  $\gamma$ H2AX [464] bzw. einer diskontinuierlichen Expression des Apoptoseregulators X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein (XIAP) in Endothelzellen [651]. XIAP wiederum vermag neben seiner anti-apoptotischen Wirkung auch die Aktivität von NF- $\kappa$ B zu modulieren und ist mit der verminderten Adhäsionsfähigkeit und Freisetzung von TGF- $\beta$ 1 assoziiert. Die molekularen Mechanismen dieser nicht-linearen Wirkungs-Beziehungen sind noch weitgehend unbekannt. Sie scheinen jedoch auf unterschiedlichen Effekten zu beruhen, die differentielle Schwellenwerte und Kinetiken aufweisen und in einer versetzten Weise wirksam sind (Übersicht in [652]).

Neben einem zunehmenden Kenntnisstand über zugrundeliegende molekulare Mechanismen, konnte eine klinisch anti-inflammatorische Effektivität niedriger Strahlendosen auch in zahlreichen experimentellen Tiermodellen objektiviert werden (Übersicht in [653]). So bestätigte sich in induzierbaren Arthritis-Modellen des Kaninchens, der Ratte und der Maus, dass fünf wöchentliche Fraktionen von 1,0 Gy bzw. 0,5 Gy die Proliferation von Synovial-Zellen und die Synthese von Synovial-Flüssigkeit hemmen und einer Knorpel- und Knochendestruktion entgegenwirken [104,207,782].

Um die niedrigste effektive Dosis und den optimalen Zeitpunkt der Behandlung zu bestimmen, wurde die Wirksamkeit unterschiedlicher Fraktionierungsschemata untersucht. Dabei konnte der beste Behandlungseffekt nach täglichen Fraktionierungen mit einer Einzeldosis von 5 x 0,5 Gy und einem frühen Behandlungsbeginn beobachtet werden [480]. Auch in aktuellen Analysen in Tumornekrosefaktor-alpha transgenen Mäusen, einem genetisch determinierten Polyarthritis-Modell, zeigte eine Bestrahlung mit 5 x 0,5 Gy klinisch und histologisch eine Prävention der Arthritis-Progression und Minderung der Schwellung [218]. Dabei wurde, übereinstimmend mit anderen Modellen, die höchste Wirksamkeit im akuten Entzündungsgeschehen oder bei Applikation in frühen Stadien der Erkrankung festgestellt.

Zusammengefasst bestätigen die aktuellen experimentellen und erste mechanistische klinische Untersuchungen eine anti-inflammatorische Effektivität und immunmodulierende Wirkung niedriger Strahlendosen. Letztere mildern bereits existierende Entzündungen ab und scheinen auch einen positiven Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zu haben. Untersuchungen zu osteoimmunologischen Wirkungen einer niedrig-dosierten Strahlentherapie sind Gegenstand aktueller Forschung [220]. Trotz Fortschritten im Verständnis der zellulären Zielstrukturen und molekularen Mechanismen bestehen jedoch weiterhin in Bezug auf (chronische) inflammatorische, degenerative und hyperproliferative Erkrankungen [650], die auf komplexen (patho-)physiologischen

Netzwerken beruhen, eine Vielzahl noch ungelöster Fragen. Es sind deshalb weitere intensive translationale und klinische Untersuchungen und die Entwicklung weiterer grundlegender Modelle notwendig, um zusätzliche Faktoren und Mechanismen aufzuklären.



### 3.3 Radiogene Risiken nach niedrig dosierter Strahlentherapie insbesondere bei gutartigen Erkrankungen

#### Einleitung

Mögliche Strahlenrisiken, die im Zusammenhang mit niedrig dosierter Strahlentherapie zu diskutieren sind, resultieren aus sogenannten *stochastischen Strahlenschäden*. Sie beruhen auf Transformation oder Mutation betroffener Zellen und führen zu neoplastischen Veränderungen oder Erbkrankheiten. Vergleichsweise zu den strahleninduzierten Krebserkrankungen sind die genetischen Risiken deutlich geringer einzuschätzen. Insofern wird bei den folgenden Risikobetrachtungen in erster Linie auf radiogene Krebserkrankungen Bezug genommen [381]. Die Situation hat sich in quantitativer Hinsicht dadurch verändert, dass im Jahr 2007 die Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) eine Neueinschätzung des Strahlenrisikos vorgenommen hat, die 2008 als Publikation 103 erschienen ist [349]. Dadurch wurden die Empfehlungen der ICRP 60, auf denen Risikoabschätzungen beruhten, aktualisiert und zum Teil nennenswert verändert.

#### Vorgehensweise

Um die mit einer bestimmten Strahlenexposition verbundenen Risiken zu quantifizieren, ist prinzipiell das genetische Risiko und das Strahlenkrebsrisiko zu betrachten. Das Risiko durch strahleninduzierte Krebserkrankungen kann auf zwei Wegen abgeschätzt werden, zum einen über die Berechnung der effektiven Dosis (nicht unumstritten, vgl. Abs. 10), zum anderen über die direkte Berechnung des Risikos mittels organbezogener Risiko-Koeffizienten.

#### Genetisches Risiko

Um das genetische Risiko zu ermitteln, wird die Gonadendosis (in Sievert) mit dem betreffenden Risiko-Koeffizienten (in Prozent pro Sievert) multipliziert, woraus sich direkt das genetische Risiko (in Prozent) ergibt. Nach ICRP 1991 [348] betrug die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer genetischer Schäden in allen zukünftigen Generationen  $1 \% \text{ Sv}^{-1}$ . Das Risiko für die erste und zweite Generation wurde mit jeweils  $0,15 \% \text{ Sv}^{-1}$  veranschlagt, die restlichen  $0,7 \% \text{ Sv}^{-1}$  betrafen die dritte und alle späteren Generationen zusammengenommen. Nach ICRP 2008 wird das genetische Risiko nun deutlich geringer eingeschätzt. Der Risiko-Koeffizient beträgt nur noch  $0,2 \% \text{ Sv}^{-1}$ . Er gilt nominell für die beiden ersten Generationen, beschreibt jedoch auch das gesamte genetische Risiko. Denn nach den neueren Erkenntnissen sollte kein substanzieller Unterschied bestehen, ob das Risiko bis zur zweiten oder bis zur zehnten Generation betrachtet wird [349]. Somit würde man heute zur Bestimmung des genetischen Risikos die Gonadendosis mit  $0,2 \% \text{ pro Sievert}$  multiplizieren. Allerdings ist bei den meisten Verfahren der Strahlentherapie nicht-maligner Erkrankungen die Exposition der Gonaden und damit das genetische Risiko ohne nennenswerte Bedeutung.

#### Die effektive Dosis

Das Konzept der effektiven Dosis beruht auf der Tatsache, dass einzelne Organe unterschiedliche Risiken hinsichtlich der Entwicklung von strahleninduzierten Malignomen aufweisen. Die effektive Dosis  $E$  ist definiert durch die Summe der gewichteten Äquivalentdosen in allen Organen bzw. Geweben  $T$  ( $T = \text{tissue}$ ) des Körpers:

$$E = \sum w_T \cdot H_T \quad \text{mit} \quad \sum w_T = 1,$$

wobei  $H_T$  die Äquivalentdosis in einem Organ bzw. Gewebe  $T$  und  $w_T$  der (Risiko-) Wichtungsfaktor dieses Organs bzw. Gewebes ist. Mit Hilfe der effektiven Dosis ist es möglich, Risiken

unterschiedlicher Teilkörperexpositionen untereinander oder mit Ganzkörperexpositionen bei inhomogener Dosisverteilung zu vergleichen.

Das Konzept der effektiven Dosis wurde von der ICRP in Publikation 26 im Jahr 1977 eingeführt. Die damals vorgeschlagenen Wichtungsfaktoren sind in Tabelle 4 aufgeführt. Sie sind mit den Gewebewichtungsfaktoren der Tabelle 2 in Anhang IV der Röntgenverordnung von 1987 identisch. In Publikation 60 hat die ICRP 1991 modifizierte Wichtungsfaktoren vorgeschlagen (Tabelle 4, dritte Spalte), um den Resultaten der damaligen Auswertung der Hiroshima-Nagasaki-Studie Rechnung zu tragen. Diese Faktoren wurden in die Strahlenschutzverordnung von 2002 und in die Röntgenverordnung von 2003 übernommen und sind somit die derzeit gesetzlich gültigen Werte. Die von der ICRP 2008 veröffentlichten neuen Wichtungsfaktoren sind in der letzten Spalte der Tabelle 4 aufgeführt sind. Diese stellen den derzeitigen Stand der Wissenschaft dar und sind somit als genauer anzusehen als die aktuellen gesetzlichen Werte.

Im Vergleich zu ICRP 1991 sind bei ICRP 2008 zusätzlich Wichtungsfaktoren für Gehirn und Speicheldrüsen aufgeführt. Die mit diesen Organen assoziierten Krebsrisiken können zwar nicht spezifisch quantifiziert werden, sie werden jedoch für etwas größer gehalten als die Risiken der unter „Restkörper“ aufgeführten Organe. Ersteren werden Wichtungsfaktoren von jeweils 0,01 zugeschrieben, während sich für die unter „Restkörper“ aufgeführten Organe im Mittel jeweils Wichtungsfaktoren von **0,0092** (0,12/13) ergeben, die somit etwas niedriger sind, als die Faktoren für die namentlich genannten Gewebe (Warum die ICRP hier durch 14 dividiert und mit  $w_T = 0,0086$  rechnet [vgl. ICRP 2008, Absatz A161], bleibt aus anatomischen und logischen Gründen unerfindlich).

#### *Risiko-Koeffizienten*

Die in Tabelle 5 aufgeführten Risiko-Koeffizienten sind Mittelwerte, die beide Geschlechter und alle Altersgruppen umfassen. Die Angaben nach ICRP 1991 betreffen das zusätzliche Risiko, irgendwann innerhalb der Lebenszeit an einer strahleninduzierten Krebserkrankung zu sterben (Mortalität). Der Koeffizient für das individuelle Lebenszeitkrebsmortalitätsrisiko durch ionisierende Strahlen wurde mit **5 % Sv<sup>-1</sup>** angegeben. Die ICRP 2008 schlägt nun nominelle Wahrscheinlichkeitskoeffizienten für die Letalität vor, die primär von der Krebsinzidenz ausgehen und zusätzlich die spezifischen Heilungsraten der einzelnen Krebserkrankungen sowie die spezifische Verschlechterung der Lebensqualität durch nicht-fatale Krebserkrankungen berücksichtigen. Nach ICRP 2008 beträgt der neue Koeffizient für das gesamte Strahlenkrebsrisiko **5,5 % Sv<sup>-1</sup>**.

Über die Aufteilung des relativ großen Risiko-Koeffizienten für den Restkörper (1,10 % Sv<sup>-1</sup>) auf die einzelnen Organe macht die ICRP keine Angaben. Deshalb wird hier angenommen, dass sich dieser Wert auf die 13 Organe der Fußnote der Tabelle 4 zuzüglich Gehirn und Speicheldrüsen bezieht. Folglich wird jedem dieser 15 Organe ein Risiko-Koeffizient von **0,073 % Sv<sup>-1</sup>** (1,10/15) zugeordnet.

#### *DDREF*

Sowohl bei ICRP 1991 als auch bei ICRP 2008 wurde von einer linear-quadratischen Dosisabhängigkeit ausgegangen. Die Größe DDREF (dose and dose-rate effectiveness factor) wurde eingeführt, um die im Bereich höherer Strahlendosen beobachteten Risiken auf den für den praktischen Strahlenschutz relevanten Dosisbereich zu extrapolieren. Bei Dosen unterhalb von 0,2 Sv und für Dosisleistungen unter 0,1 Sv pro Stunde wurde ein Wert von **DDREF = 2** festgesetzt. Die Risikokoeffizienten der Tabelle 5 gelten also nur für kleine Dosen und kleine Dosisleistungen. Für den Dosisbereich oberhalb von 0,2 Sv müssen die Risikokoeffizienten der Tabelle 5 folglich verdoppelt werden. Das Risiko nach Strahlenexposition eines bestimmten Organs wird berechnet, in dem die Strahlendosis des betreffenden Organs mit den zutreffenden Risikokoeffizienten der Tabelle 5 multipliziert wird.

*Altersabhängigkeit des Strahlenkrebsrisikos*

Die in Tabelle 5 aufgeführten Risikokoeffizienten sind Mittelwerte für beide Geschlechter und über alle Altersgruppen. Um das individuelle Strahlenkrebsrisiko einer exponierten Person zu ermitteln, ist daher zu berücksichtigen, dass eine Strahlenexposition im jüngeren Lebensalter für viele Krebsentitäten mit einem höheren Risiko verbunden ist und das Risiko mit zunehmendem Lebensalter abnimmt. Allerdings ist die Altersabhängigkeit des Risikos für manche Tumoren nicht oder nur ungenau bekannt. Werden alle Krebsarten gemeinsam betrachtet und lediglich nach Männern und Frauen sowie nach Lebensalter bei Bestrahlung differenziert, ergeben sich die in Abbildung 1 dargestellten Kurven. Für deren Berechnung müssen Modelle verwendet werden, die eine Reihe von sehr speziellen Annahmen enthalten. Da alle Berechnungen auf denselben Originaldaten beruhen, zeigen die Abweichungen auf, wie stark die Annahmen des jeweiligen Modells die Resultate beeinflussen [382].

**Berechnung eines Beispiels***Fragestellung*

Strahlenexposition des Kniegelenks wegen Gonarthrose bei Patienten mittleren Alters:

Feldgröße: 15 cm x 15 cm.

- Dosis: 3 x 0,5 Gy pro Woche, Behandlungsdauer 2 Wochen, Gesamtdosis 3 Gy  
(bei Persistieren der Schmerzen würde ggf. die Behandlung einmal wiederholt werden).

Die Gonaden werden praktisch nicht strahlenexponiert. Insofern ist die Ermittlung des genetischen Risikos nicht erforderlich.

Abschätzung der effektiven Dosis sowie Berechnung des Lebenszeitkrebsrisikos (überwiegend Mortalität) aus den Risiko-Koeffizienten.

*Anteil des exponierten Kniegelenks am gesamten Körpergewicht*

Umfang des Knies an der Mitte der Kniescheibe:	40 cm
Umfang 7,5 cm oberhalb der Kniescheibe:	39 cm
Umfang 7,5 cm unterhalb der Kniescheibe:	36 cm
Mittelwert des Umfangs: $U =$	38,3 cm
Radius: $r = U / 2 \pi = 38,3 \text{ cm} / 2 \pi =$	6,09 cm
Fläche: $F = \pi \cdot r^2 = \pi \cdot (6,09 \text{ cm})^2 =$	116,6 cm <sup>2</sup>
Volumen des Knies (als Zylinder gerechnet): $V = F \cdot h$ [h = 15 cm Feldgröße] =	1748 cm <sup>3</sup>
Masse des Knies (Dichte 1,0 g cm <sup>-3</sup> ):	1,748 kg

**Anteil des Knies am Körpergewicht: 1,748 kg / 83 kg = 0,021 = 2,1 %**

*Dosis-Fraktionierung*

Die Einzeldosis liegt mit 0,5 Gy höher als die Grenze von 0,2 Gy für die Anwendung einer DDREF = 2 (siehe Abschnitt 6). Folglich sind für eine Risiko-Abschätzung die Risiko-Koeffizienten zu **verdoppeln**. Die Fraktionierung mit jeweils 0,5 Gy wirkt sich nicht dosismindernd aus, da bis zu dieser Dosis die

Induktion von malignen Transformationen und die Inaktivierung der Zellen in einem annähernd konstanten Verhältnis stehen sollten. Die wirksame Gesamtdosis ist folglich die Summe der Einzeldosen, also 3 Gy.

#### *Effektive Dosis*

Folgende Organe sind für die Berechnung der effektiven Dosis zu berücksichtigen und mit den in Tabelle 4 aufgeführten Wichtungsfaktoren zu versehen:

Rotes Knochenmark	0,12
Knochenoberfläche	0,01
Haut	0,01
Lymphknoten	0,0092
Muskel	<u>0,0092</u>
<b>Summe der Wichtungsfaktoren:</b>	<b>0,158</b>

Alle Organe werden mit einem Anteil von 2,1 % am gesamten Körpergewicht berücksichtigt. Die effektive Dosis ergibt sich durch Multiplikation von Anteil (0,021), der Summe der Wichtungsfaktoren (0,158), dem DDREF-Faktor (2) und der Dosis (3 Gy), also

**Effektive Dosis:  $0,021 \times 0,158 \times 2 \times 3 \text{ Sv} = 0,020 \text{ Sv}$ .**

#### *Lebenszeit-Krebsrisiko*

Folgende Organe sind für die Berechnung des Risikos zu berücksichtigen und mit den in Tabelle 5 aufgeführten Risiko-Koeffizienten zu versehen:

Rotes Knochenmark	0,38 % / Sv
Knochenoberfläche	0,05 % / Sv
Haut	0,04 % / Sv
Lymphknoten	0,073 % / Sv
Muskel	<u>0,073 % / Sv</u>
Gesamter Risiko-Koeffizient:	<b>0,616 % / Sv</b>

Alle Organe werden mit einem Anteil von 2,1 % am gesamten Körpergewicht berücksichtigt. Das Lebenszeit-Krebsrisiko ergibt sich durch Multiplikation von Anteil (0,021), gesamtem Risiko-Koeffizienten (0,616 % Sv<sup>-1</sup>), dem DDREF-Faktor (2) und der Dosis (3 Gy), also

**Risiko:  $0,021 \times 0,616 \% \text{ Sv}^{-1} \times 2 \times 3 \text{ Sv} = 0,078 \%$ .**

### Resultat

Wird mit Hilfe der effektiven Dosis das Lebenszeit-Krebsrisiko berechnet, so ergibt sich ein Risiko von  $0,02 \text{ Sv} \times 5,5 \% \text{ Sv}^{-1} = \mathbf{0,11 \%}$ . Dieser Wert stimmt mit dem direkt berechneten Risiko von **0,078 %** gut überein, was angesichts der Unsicherheiten bei der Berechnung eher unerwartet ist. Das Risiko von 0,078 % entspricht einer effektiven Dosis von etwa 14 mSv ( $0,078 \% / 5,5 \% \text{ Sv}^{-1}$ ).

### Resümé

Für Patienten mittleren Alters ist eine Korrektur des Risikos hinsichtlich einer Altersabhängigkeit nicht erforderlich, während bei jüngeren oder älteren Patienten das Risiko nach Abbildung 1 zu modifizieren wäre. Somit ergibt sich das Resultat, dass eine Strahlenexposition des Kniegelenks mit  $6 \times 0,5 \text{ Gy} = 3 \text{ Gy}$  bei einer Feldgröße von 15 cm x 15 cm einer effektiven Dosis von **15 bis 20 mSv** entspricht. Dieser Wert entspricht beispielsweise annähernd dem Grenzwert der Strahlenexposition für beruflich strahlenexponierte Personen pro Kalenderjahr (20 mSv), der effektiven Dosis einer CT-Untersuchung des Abdomens oder dem Zehnfachen der natürlichen jährlichen Strahlenexposition. Durch die Bestrahlung nimmt das Lebenszeit-Krebsrisiko der exponierten Person um etwa **0,1 %** zu, d.h. von etwa 25 % im Leben (jeder Vierte stirbt an Krebs) rechnerisch auf 25,1 %. Dieser Risikozunahme ist der zu erwartende Nutzen der Behandlung gegenüberzustellen.

### Diskussion

Die Verwendung der effektiven Dosis für Risikoabschätzungen ist nicht unumstritten. Beispielsweise plädieren Trott und Kamrad (2006) [780] dafür, dass das Risiko strahleninduzierter Krebserkrankungen auf der Basis epidemiologischer Daten von Patienten abgeschätzt werden sollte, die wegen nicht-maligner Erkrankungen in der Vergangenheit bestrahlt worden sind. Das ist an sich konsequent, jedoch sind die diesbezüglichen Daten nicht sehr zahlreich und mit relativ großen Unsicherheiten behaftet. Auch die ICRP plädiert dafür, die effektive Dosis nicht für detaillierte spezifische retrospektive Untersuchungen von individuellen Expositionen und Risiken zu verwenden. Besser sollten Organ- oder Gewebedosen verwendet werden, um die Wahrscheinlichkeit der Krebsinduktion in exponierten Individuen zu ermitteln [349]. Wenn es jedoch um die Risikoabschätzung für bestimmte Bestrahlungsverfahren ohne direkten Bezug auf den individuellen Patienten geht, erscheint mir die Verwendung der effektiven Dosis und - parallel dazu - die Verwendung organbezogener Risiko-Koeffizienten ein geeigneter Weg, um eine Spanne für das Risiko abzuschätzen. Genauere Angaben lässt die Datenlage ohnehin nicht zu.

Jansen et al. (2005) [372] gingen bei ihren Risikoabschätzungen ebenfalls von der effektiven Dosis aus. Mit den Gewebewichtungsfaktoren von ICRP 1991 berechneten sie für eine Doppelserie von Bestrahlungen mit insgesamt 12 Gy wegen Gonarthrose eine effektive Dosis von 26 mSv, was in guter Übereinstimmung mit dem hier erhaltenen Resultat ist. Bei Therapieverfahren, bei denen Teile des Körperstamms exponiert werden, kann die effektive Dosis jedoch um bis zu eine Größenordnung höher liegen [372]. Insofern ist für jede Strahlenbehandlung auch nicht-maligner Erkrankungen, für die durch internationalen Konsensus in jüngster Vergangenheit einige juristische Unsicherheiten reduziert werden konnten [473], eine Abschätzung des Risikos erforderlich und dieses mit dem Nutzen der Behandlung zu vergleichen. Nur wenn der Nutzen das Risiko deutlich überwiegt, ist eine Indikation zur Strahlenanwendung gegeben. Es versteht sich von selbst, dass im Falle von Strahlenbehandlungen wegen nicht-maligner Erkrankungen eine striktere Indikationsstellung erforderlich ist, als bei der Strahlentherapie onkologischer Patienten [170].

Gewebe bzw. Organe	Wichtungsfaktor		
	ICRP 1977	ICRP 1991	ICRP 2008
Gonaden	0,25	0,20	0,08
Rotes Knochenmark	0,12	0,12	0,12
Lunge	0,12	0,12	0,12
Magen	– <sup>a)</sup>	0,12	0,12
Dickdarm	– <sup>a)</sup>	0,12	0,12
Brust	0,15	0,05	0,12
Schilddrüse	0,03	0,05	0,04
Speiseröhre	– <sup>a)</sup>	0,05	0,04
Blase	– <sup>a)</sup>	0,05	0,04
Leber	– <sup>a)</sup>	0,05	0,04
Knochenoberfläche	0,03	0,01	0,01
Haut	0,01	0,01	0,01
Gehirn	– <sup>a)</sup>	– <sup>a)</sup>	0,01
Speicheldrüsen	– <sup>a)</sup>	– <sup>a)</sup>	0,01
Restkörper	0,30	0,05 <sup>b)</sup>	0,12 <sup>c)</sup>
Gesamtkörper	1,00	1,00	1,00

Tabelle 4. Gewebewichtungsfaktoren wT zur Berechnung der effektiven Dosis nach ICRP- Vergleich der neuen mit den früheren Werten  
a) Früher nicht spezifiziert; enthalten im Wert für den Restkörper  
b) Aufteilung je zur Hälfte auf das nicht-spezifizierte Gewebe mit der höchsten Dosis und auf die mittlere Dosis im verbleibenden Restkörper  
c) Nomineller wT-Wert bezogen auf den Mittelwert der Dosis in den 13 Organen Nebennieren, extrathorakale Region, Gallenblase, Herz, Nieren, Lymphknoten, Muskel, orale Mukosa, Pankreas, kleines Intestinum, Milz, Thymus, Prostata (♂) oder Uterus/Zervix (♀)

Gewebe	Risiko-Koeffizient (% Sv <sup>-1</sup> ) - nach ICRP 1991 -	Nominales Risiko <sup>+</sup> (% Sv <sup>-1</sup> ) - nach ICRP 2008 -
Rotes Knochenmark	0,5	0,38
Lunge	0,85	1,13
Dickdarm	0,85	0,49
Magen	0,7*	0,77
Brust	0,6*	0,62
Ösophagus	0,3	0,15
Blase	0,3	0,24
Leber	0,15	0,30
Ovar	0,1	0,09
Schilddrüse	0,08	0,10
Knochenoberfläche	0,05	0,05
Haut	0,02	0,04
Restkörper	0,5	1,10
<b>Insgesamt</b>	<b>5,0</b>	<b>5,5</b>

Tabelle 5. Zusätzliches Lebenszeitrisiko durch ionisierende Strahlen bei Ganzkörperexposition mit niedriger Einzeldosis  
 \* Originalwerte nach ICRP: Magen 1,1 % Sv<sup>-1</sup>, Brust 0,2% Sv<sup>-1</sup> (modifiziert nach Jung 1991 [380])  
 + Adjustiert für Letalität und Lebensqualität

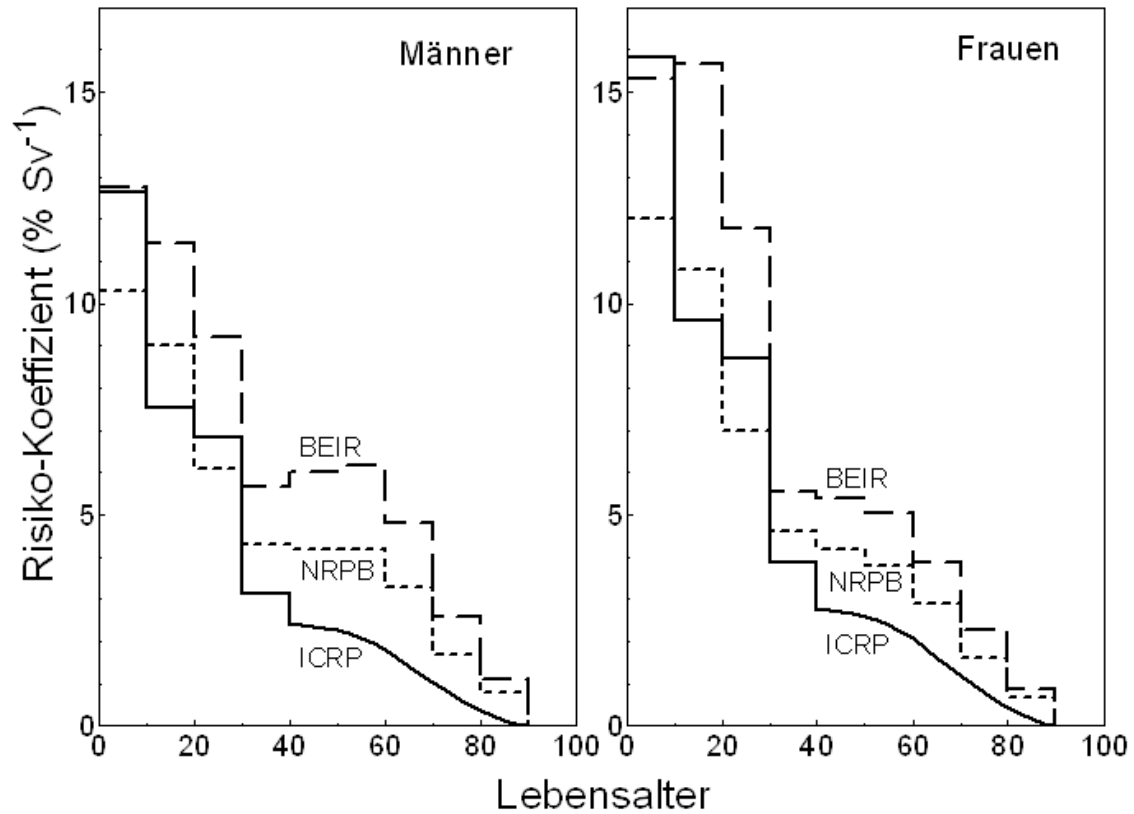


Abbildung 1. Koeffizienten für das Lebenszeitrisko für Mortalität durch strahleninduzierte Krebserkrankungen (einschließlich Leukämie) bei Exposition in unterschiedlichem Lebensalter. Die Stufen in den Kurven resultieren aus der Zusammenfassung der Daten für 10-Jahres-Intervalle. Aufgetragen sind die von verschiedenen Kommissionen empfohlenen Risiko-Koeffizienten: Committee on Biological Effects of Ionising Radiations (BEIR) des National Research Council, USA; National Radiological Protection Board (NRPB), UK; und International Commission on Radiological Protection (ICRP). – Darstellung nach Jung und Streffer 2001 [379].



---

## 4 Spezieller Teil

### 4.1 Arthrosen

#### 4.1.1 Strahlentherapie bei schmerzhaften Arthrosen der großen Gelenke der unteren Extremität (Update 2018)

##### 4.1.1.1 Definition

Arthrosen sind chronische degenerative Erkrankungen, die durch eine progressive Zerstörung des Gelenkknorpels unter Mitbeteiligung der Gelenkstrukturen wie Knochen, synovialer und fibröser Gelenkkapsel sowie periartikulärer Muskulatur gekennzeichnet sind.

Unter Gonarthrose sind alle degenerativen Erkrankungen des Kniegelenkes (femoro-tibial und femoro-patellar) zu verstehen [516].

Unter Koxarthrose sind alle degenerativen Veränderungen des Hüftgelenkes mit schmerzhafter Funktionsminderung zusammengefasst. Synonyme sind Folgende: Arthrose des Hüftgelenkes, Arthrosis deformans des Hüftgelenkes, Arthrosis deformans coxae, Osteoarthrose des Hüftgelenkes, Malum coxae senile, Hüftarthrose, Hüftgelenksarthrose [378,449].

##### 4.1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Gonarthrose im Alter von 60 Jahren beträgt ca. 20%. In der Altersgruppe der 70 bis 74-Jährigen steigt der Anteil auf bis zu 40 Prozent an. Wird alleine eine klinische Beschwerdesymptomatik der Diagnose zugrunde gelegt, so sinkt die Prävalenz im Erwachsenenalter auf 10 Prozent. Nur etwa 15 Prozent der Patienten mit einer radiologisch gesicherten Gonarthrose klagen über Knieschmerzen. Die Rate der Neuerkrankungen pro Jahr wird auf etwa 1 Prozent einer Bevölkerungsgruppe der über 70-Jährigen geschätzt [516].

Die Koxarthrose tritt im Vergleich zur Gonarthrose mit ca. 3,7% der Männer und ca. 5,6% der Frauen über 60 Jahre weniger häufig auf, dabei liegt ein bilateraler Befall bei ca. 44 % der betroffenen Patienten vor [378].

##### 4.1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Es wird in die primären (idiopathisch) und die sekundären Arthrosen unterschieden. Ursachen der sekundären Gonarthrose können sein: Achsabweichungen, Verletzungen des Kniegelenkes, Arthropathien (metabolisch, neurogen, endokrin, bei Hämophilie, bei Systemerkrankungen), rheumatoide Arthritiden, bakterielle Arthritis, Dystopien der Patella, muskuläre Dysbalancen, Osteochondrosis dissecans, Dysplasien des Gelenkes, Osteonekrose (z.B. M. Ahlbäck), Chondromatose. Ursachen der sekundären Koxarthrose können sein: Angeborene Hüftluxationen, Epiphyseolysis capitis femoris, rheumatische und bakterielle Koxitis, Morbus Perthes, Trauma, Osteochondrosis dissecans, Gelenkchondromatose, idiopathische Hüftkopfnekrose und chronische Polyarthrititis.

Zusätzliche Einflussfaktoren sind Übergewicht, Fehlbelastung und endokrine Faktoren. Der hyaline Gelenkknorpel gilt als Zielpunkt arthroseverursachender Noxen und Ort des Krankheitsbeginns [516].

Pathogenetisch entsteht durch unterschiedliche Gründe eine Schädigung der Chondrozyten und der Knorpelgrundsubstanz, durch die die Arthrose in Gang gesetzt wird [5,602].

#### *Pathophysiologie [449,516]*

- Freisetzung von knorpelabbauenden Enzymen
- Veränderung der mechanischen Gewebeeigenschaften
- Untergang von Chondrozyten
- Ungleichgewicht zwischen Matrixsynthese und Abbau
- Im weiteren Verlauf phasenweise reaktive Entzündungen der Synovialis
- Subchondrale Sklerosierung
- Osteophyten und Knochenzysten

#### **4.1.1.4 Diagnostik und Differentialdiagnostik**

##### *Spezielle Anamnese Gonarthrose [516]*

- Schmerzen: Lokalisation, Schmerzausstrahlung, Tagesrhythmus, Dauer, Intensität, Funktionseinschränkung, schmerzfreie Gehstrecke
- Belastbarkeit
- Hinken
- Beweglichkeit
- Einklemmung, Blockierung, Instabilitätsgefühl
- Schwellneigung, Beschwerden beim Treppab-/Bergabgehen
- Gehhilfen

##### *Spezielle Anamnese Koxarthrose [449]*

- Schmerzen in der Hüfte
- länger als 30 Minuten und kürzer als 60 Minuten andauernde Morgensteifigkeit in der Hüfte
- eine schmerzhafte Innenrotation
- eine Bewegungseinschränkung
- die maximale Gehstrecke
- Schmerzhaftigkeit anderer Gelenke
- eine vorausgegangene Behandlung des betroffenen Gelenkes

##### *Klinische Untersuchung*

Die klinische Symptomatik ist stadienabhängig. Leitsymptom ist der Gelenkschmerz bei Beanspruchung. Persistierende Schmerzen in Ruhe oder während der Nacht können als Zeichen einer fortgeschrittenen Arthrose gewertet werden. Die klinische Untersuchung sollte allgemeine relevante Daten, den Sicht- und Tastbefund, die Bewegungsüberprüfung und, wenn erforderlich, auch spezielle Funktionsprüfungen beinhalten.

##### *Spezielle Untersuchungen Gonarthrose [516]*

- Bandstabilität
- Meniskustests
- Ganganalyse

*Spezielle Untersuchungen Koxarthrose [449]*

- Bandstabilität
- Anlauf-, Einlauf-, Belastungsschmerz
- Kreuzschmerz bei kompensatorischer Hyperlordose durch Flexionskontraktur der kranken Hüfte

*Bildgebung und Stadieneinteilung [449,516]*

Konventionelle Röntgenaufnahmen sollten standardisiert in mindestens zwei Ebenen angefertigt werden. Je nach Fragestellung sollten spezielle Funktionsaufnahmen durchgeführt werden. Röntgenologisch erfolgt die Stadieneinteilung der Gon- und Koxarthrose nach Kellgren und Lawrence [412]. Ergänzend können Knochenszintigraphie, CT und speziell eine MRT-Untersuchung zur Darstellung des hyalinen Knorpels durchgeführt werden.

*Stadien der Gonarthrose nach Kellgren und Lawrence*

- Grad 0 - kein Befund
- Grad 1 - initiale Arthrose, beginnende Osteophyten
- Grad 2 - mäßige Gelenkspaltverschmälerung, mäßige subchondrale Sklerosierung
- Grad 3 - Gelenkspaltverschmälerung > 50 Prozent, Entrundung des Femurcondylus, ausgedehnte subchondrale Sklerosierung, ausgeprägte Osteophyten
- Grad 4 - Gelenkdestruktion, Gelenkspalt komplett aufgehoben, Geröllzysten im Tibiakopf und Femurcondylus, Subluxationstellung

*Stadien der Koxarthrose nach Kellgren und Lawrence*

- Grad 0 - kein Befund
- Grad 1 - Osteophyten
- Grad 2 - periartikuläre Ossifikationen
- Grad 3 – Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerosierung
- Grad 4 - Zysten
- Grad 5 - knöcherne Deformierungen des Hüftgelenkes

*Klassifikation*

Für den wissenschaftlichen Vergleich werden folgende Scores in der Originalfassung empfohlen:

- Knee-Society-Score (Insall et al. 1989) [364]
- HSS-Score (Ranawat und Shine 1973) [635]
- Lequesne-Score (1987) [477]
- Womac-Arthrose Index [59]
- Harris Hip Score [284]

Zusätzliche laborchemische und mikrobiologische Untersuchungen des Blutes und ggf. eines Punktes können zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung bei der Koxarthrose erforderlich werden [449].

**4.1.1.5 Allgemeine Therapieoptionen****Stufenschema der Therapie bei Gonarthrose [516,612]:**

1. nichtmedikamentöse Therapie: Gewichtsreduktion, orthopädische Hilfsmittel, physikalische und physiotherapeutische Maßnahmen [49,96,99,216,346,377,670,803]

2. medikamentöse Therapie (Paracetamol, NSAR, Opioide, SYSADOA, Phytotherapeutika) [114, 202,483,777,778]
3. intraartikuläre Injektion von Kortikoiden und Hyaluronsäure bei Erguss und starken Schmerzen [60,61]
4. gelenkerhaltende operative Maßnahmen [98]
5. gelenkersetzende operative Therapien

#### **Stufenschema der Therapie bei Koxarthrose [449]:**

1. allgemeine Maßnahmen: Verhalten im Alltag, körperliche Belastung in Beruf und Sport, Gewichtsreduktion, Übungen zur Beseitigung von Muskeldefiziten, vor allem auch durch Eigenübungen [49,215,377]
2. medikamentöse Therapie (Paracetamol, Metamizol, NSAR, Cox-2-Hemmer, Opioide, Glucocorticoid-Kristallsuspensionen für intraartikuläre Injektionen, SYSADOA, Vitamin E, Phytotherapeutika) [114,202,483,777,778]
3. Physiotherapie [96,346,670,803]
4. weitere konservative Verfahren (Ergotherapie, orthopädische Hilfsmittel, Akupunktur)
5. gelenkerhaltende operative Maßnahmen
6. gelenkersetzende operative Therapie

#### **4.1.1.6 Strahlentherapie**

##### **Bisherige Ergebnisse der Bestrahlung bei Gonarthrose und Koxarthrose:**

Die Erfassung der Ergebnisse erfolgt in der Literatur meist mit Hilfe von Visual-Analog-Scalen und dem „von Pannewitz“-Score [600]. Ein Ansprechen der Bestrahlung im Sinne einer deutlichen Schmerzreduktion und Schmerzfreiheit wird in 58 - 91% der Patienten mit Gonarthrose beschrieben, dabei wurden insgesamt 10187 bestrahlte Patienten retrospektiv ausgewertet [37,50,127,224,252, 263,286,288,303,406,411,519,531,541,600,603,622,669,677,700,776,830,831,859] (Tabelle 6). 2010 wurden die Ergebnisse einer Patterns of Care Studie für Deutschland veröffentlicht mit dem Ergebnis, dass 78,8% der strahlentherapeutischen Einrichtungen in Deutschland eine Strahlentherapie bei schmerzhafter Gonarthrose durchführen [541]. Ein Ansprechen der Bestrahlung im Sinne einer deutlichen Schmerzreduktion und Schmerzfreiheit wird in 24 - 89% der Patienten mit Koxarthrose angegeben bei 741 insgesamt retrospektiv ausgewerteten Patienten [37,127,224,240,263,288,303, 303,406,482,531,603,669,700,776,830,831,859] (Tabelle 7).

Es existieren randomisierte, plazebokontrollierte doppelverblindete Untersuchungen. Zwei historische Studien aus den 70ziger Jahren haben im Ansatz dieses Studiendesign verfolgt, allerdings mit einer unzureichenden Patientenzahl, zu geringer Nachbeobachtungszeit sowie ungewöhnlicher Dosierung: Goldie et al. (1970) mit 92 Gonarthrosen und 23 Koxarthrosen sowie Valtonen et al. (1975) mit 16 Gonarthrosen und 16 Koxarthrosen, Dosiskonzepte mit Einzeldosierungen von 1,5 - 2,0 Gy, maximaler Nachbeobachtungszeiten von 6 Wochen [255,794]. Die Ergebnisse sind daher mit Einschränkung zu betrachten. Einen über einen Placeboeffekt hinausgehenden Effekt der Schmerzbestrahlung konnten beide Untersucher nicht beweisen. Eine aktuelle randomisierte,

plazebokontrollierte doppelverblindete Studie aus 2018 randomisierte insgesamt 55 Patienten mit symptomatischen Gonarthrosen und kam ebenfalls zu dem Resultat, dass kein über einen Placeboeffekt hinausgehender Effekt der Schmerzbestrahlung besteht [528]. Allerdings hatten hier 45,5 % der Patienten (n=25) eine Symptombdauer vor RT von > 5 Jahren, was als limitierend betrachtet werden muss [528].

**Indikation Gonarthrose:**

Aus den bisherigen Daten heraus sollte die niedrigdosierte Bestrahlung bei schmerzhafter Gonarthrose im Stadium 2-3 nach Kellgren als eine effektive Therapieoption empfohlen und durchgeführt werden, wenn operative Eingriffe noch nicht möglich oder nicht erwünscht sind [541] und konservative Therapien nicht zu dem erwünschten Erfolg führen, zu starke Nebenwirkungen zeigen oder kontraindiziert sind.

**Indikation Koxarthrose:**

Bezüglich der schmerzhaften Koxarthrose im Stadium 2-4 nach Kellgren kann nach den bisherigen Daten die niedrigdosierte Bestrahlung eine Therapieoption sein, wenn operative Eingriffe noch nicht möglich oder nicht erwünscht sind und konservative Therapien nicht zu dem erwünschten Erfolg führen, zu starke Nebenwirkungen zeigen oder kontraindiziert sind.

**Zielvolumendefinition:**

Das Zielvolumen sollte das gesamte Gelenk mit den benachbarten knöchernen und muskulären Strukturen umfassen. Die Gonadenregion sollte ggf. mit Blei abgedeckt werden.

**4.1.1.7 Technik***Gonarthrose*

Ventrodorsale oder seitlich opponierende Gegenfelder sind zu nutzen. Die Dosierung ist auf eine einheitliche Tiefe (z.B. Kniegelenkmitte) festzulegen. Aus dosimetrischen Gründen bieten sich höhere Energien ( $\geq 4$  MV) an. Einzeldosierungen von 0,5-1,0 Gy sowie Gesamtdosierungen von 3,0-6,0 Gy sollten zur Anwendung kommen, dabei sollte 2-3 x wöchentlich bestrahlt werden.

*Koxarthrose*

Ventrodorsale Gegenfelder sind zu nutzen. Die Dosierung ist auf eine einheitliche Tiefe (z.B. Hüftgelenkmitte) festzulegen. Betreffend der Strahlenenergie sollten möglichst höhere Energien ( $\geq 10$  MV) bevorzugt werden. Einzeldosierungen von 0,5-1,0 Gy sowie Gesamtdosierungen von 3,0-6,0 Gy sollten zur Anwendung kommen, dabei sollte 2-3 x wöchentlich bestrahlt werden.

*Auswertung des Therapieansprechens*

Hierbei sollten funktionelle Scores (siehe oben) oder Visual-Analog-Scalen zur Beurteilung der Schmerzsituation zur Anwendung kommen.

Orthopädisches Statement von 2010 zur Strahlentherapie bei Gonarthrose: „Sicher ist auch die niedrig dosierte Bestrahlung bei schmerzhafter Gonarthrose im Stadium 2-3 nach Kellgren indiziert [517].“

#### 4.1.1.8 Empfehlung

***Gonarthrose***

**Die Radiotherapie sollte bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 2c, Empfehlungsgrad B**

***Koxarthrose***

**Die Radiotherapie kann bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C**

**Oberes und unteres Sprunggelenk:**

Hierzu kann auf Grund der eher schlechten Datenlage kein Evidenzlevel bezüglich des Einsatzes der Strahlentherapie bestimmt werden. Es gelten aber hinsichtlich Bestrahlungstechnik und Dosierung in Analogie die Prinzipien, die für die Gon- und Koxarthrose beschrieben worden sind.

Autor	Patienten	Radiotherapie Energie	Response-Rate (%)	CR (%)	PR (%)	NC (%)
Fried (1934) [224]	126	Orthovolt	90,6	30,5	60,1	9,4
Bakke (1939) [37]	148	Orthovolt	83,8	26,2	57,6	16,2
Toschke (1941) [776]	148	Orthovolt	79,0	4,7	74,3	21,0
Cocchi (1943) [127]	188	Orthovolt	70,2	25,5	44,7	29,8
Pape und Gölles (1954) [603]	190	Orthovolt	76,0	25,0	51,1	24,0
Hess und Bonmann (1955) [303]	366	Orthovolt	60,1	11,7	48,4	39,9
Pizon (1957) [622]	201	Orthovolt	87,4	43,7	43,7	12,6
Wieland und Kuttig (1965) [830]	222	Orthovolt	90,1	62,6	27,5	9,9
Wieland (1966) [831]	341	Orthovolt	89,0	62,0	27,0	11,0
Mitrov und Harbrov (1967) [531]	820	Orthovolt	91,0	57,0	34,0	9,0
Grasshoff (1970) [263]	51	Orthovolt	74,5	9,8	64,7	25,5
Von Pannewitz (1970) [600]	Keine Angabe	Orthovolt	85,0	46,0	39,0	15,0
Hartweg et al. (1973) [286]	124	Orthovolt	87,0	29,0	58,0	13,0
Zschache (1972) [859]	461	Orthovolt	84,1	18,2	65,9	15,9
Hassenstein (1976) [288]	124	Orthovolt	85,5	29,0	56,5	14,5
Keilholz (1998) [406]	49	Orthovolt	63,3	20,4	42,9	36,7
Sautter-Bihl (1993) [677]	21	Co-60	81,0	14,0	67,0	19,0
Schultze (2000) [700]	113	Orthovolt	58,4	13,3	45,1	41,6
Glatzel (2004) [252]	214	Orthovolt	68,2	9,3	58,9	31,8
Ruppert (2004) [669]	31	Orthovolt	64,0			36,0
Keller (2013) [411]	1039	Orthovolt, Cäsium, Linac	79,3	10,5	68,8	20,7
Bartmann (2017) [50]	139	Orthovolt, Linac	51,0	8,8	42,2	49,0
Gesamt	5118		77,2	25,3	51,9	22,8
PCS (2010) [541]	5069	Orthovolt, Linac, Co-60	79,5	27,8	51,7	20,5

Tabelle 6. Literaturüberblick über die Ergebnisse der Strahlentherapie der schmerzhaften Gonarthrose einschließlich der PCS-Resultate

Autor	Patienten	Radiotherapie Energie	Response-Rate (%)	CR (%)	PR (%)	NC (%)
Fried (1934) [224]	10	Orthovolt	80,0	20,0	60,0	20,0
Bakke (1939) [37]	83	Orthovolt	82,0	18,0	64,0	18,0
Toschke (1941) [776]	26	Orthovolt	42,3	0,0	42,3	57,7
Cocchi (1943) [127]	107	Orthovolt	68,2	24,3	43,9	31,8
Pape und Gölles (1954) [603]	30	Orthovolt	66,7	20,0	46,7	33,3
Hess und Bonmann (1955) [303]	70	Orthovolt	24,3	4,3	20,0	75,7
Wieland und Kuttig (1965) [830]	31	Orthovolt	77,4	54,8	22,6	22,6
Wieland (1966) [831]	44	Orthovolt	89,0	52,3	36,7	11,0
Mitrov und Harbrov (1967) [531]	120	Orthovolt	77,5	27,5	50,0	22,5
Grasshoff (1970) [263]	55	Orthovolt	56,4	10,9	45,5	43,6
Zschache (1972) [859]	73	Orthovolt	65,8	9,6	56,2	34,2
Heß (1974) [302]	23	Orthovolt	39,1	21,7	17,4	60,9
Hassenstein (1976) [288]	120	Orthovolt	69,2	35,9	33,3	30,8
Lindner und Freislederer (1982) [482]	53	Orthovolt	43,3	9,4	33,9	56,7
Gärtner (1988) [240]	8	Orthovolt	75,0	12,5	62,5	25,0
Keilholz (1998) [406]	7	Orthovolt	71,4	28,6	42,8	28,6
Schultze (2000) [700]	31	Orthovolt	38,7	9,7	29,0	61,3
Ruppert (2004) [669]	7	Orthovolt	67,0			33,0
Gesamt	895		62,9	21,1	41,7	37,2

Tabelle 7. Literaturüberblick über die Ergebnisse der Strahlentherapie der schmerzhaften Koxarthrose



## 4.1.2 Strahlentherapie bei schmerzhaften Arthrosen der kleinen Gelenke (Update 2018)

### 4.1.2.1 Definition der Arthrose:

Krankhafte Erscheinung an einem oder mehreren Gelenken mit einem mehr oder minder starken Gelenkumbau. Es können Knorpelzerstörungen, Knochenneubildungen, sowie Veränderungen von Gelenkkapsel und Synovia vorliegen.

### 4.1.2.2 Epidemiologie

Bei fast allen Menschen über 65 Jahren finden sich röntgenologisch Zeichen einer Arthrosis deformans - es müssen jedoch keine klinischen Symptome vorliegen. Betroffen sind deutlich mehr Frauen als Männer (75%/25%). Unter Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hyperurikämie, endokrinen Erkrankungen, Durchblutungsstörungen und Traumata kann der Krankheitsprozess beschleunigt und verstärkt werden.

### 4.1.2.3 Ätiologie

Mechanische Beanspruchung und im Verlauf physikalisch-chemische Veränderungen stehen im Vordergrund. Im Alter kommt es zu einer Stoffwechselerlangsamung im Gelenk. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen Belastung und Belastbarkeit [587] von Knorpel und Knochen, was Verschleiß und Abnützung bedingt.

Man unterscheidet die primäre Arthrosis deformans in Folge von (Über)Beanspruchung, die eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters darstellt und eine sekundäre Arthrosis deformans als Folge entzündlicher oder traumatischer Störungen [139].

Die verschiedenen Phasen der Arthrose

- Phase 1: Die glatte Knorpeloberfläche wird durch Faserteildemaskierung gestört und wird rau.
- Phase 2: Zunehmendes Einreißen des Knorpels
- Phase 3: Der geschädigte Knorpel wird durch Mikrotraumen zunehmend zerstört, die Elastizität des Knorpels wird gemindert - durch höheren subchondralen Druck entsteht eine reaktive Osteosklerose es bilden sich Randosteophyten aus
- Phase 4: Der subchondrale Knochen wird freigelegt - der Knochenabschliff beginnt; durch die Defekte in der subchondralen Grenzlamelle dringt Synovialflüssigkeit in den Markraum ein es zeigen sich die typischen Geröllzysten
- Phase 5: Granulationsgewebe überzieht die Gelenkfläche (bei Bewegung ohne Druck) oder Ankylose (bei fehlender Bewegung)

### 4.1.2.4 Diagnostik

Klinisches Bild: Die Arthrosis deformans kann einzelne Gelenke betreffen, oft tritt sie jedoch lokal betont im Bereich mehrerer benachbarter Gelenke auf. Subjektiv tritt zunächst eine Schwere und

Steifigkeit des betroffenen Gelenkes auf gefolgt von Schmerz, Schwellung bis zu Funktionsverlust des Gelenkes. Der Schmerz wird als tiefer anhaltender Schmerz beschrieben, der sich bei Belastung verstärkt und bei Ruhe reduziert.

#### *Radiologische Befunde*

Im Röntgenbild treten typische Verdichtungen der Gelenklinien auf. Durch den Knorpelschwund zeigen sich subchondrale Sklerosierungen und Gelenkspaltverschmälerungen. Es zeigen sich typische Randwulstbildungen an den Gelenkkanten und im Spätstadium die typische Geröllzysten. Radionulidszintigraphie: Das 3 Phasen-Szintigramm ist eine besonders sensitive aber wenig spezifische Untersuchungsmethode; sie ist zur Differenzialdiagnose von Entzündungen, Neoplasien und avaskulären Nekrosen hilfreich.

CT und MRT: Ebenfalls zur Differenzierung - zum Beispiel zum Ausschluss ossärer Metastasen bei einer bekannten Tumorerkrankung oder zum Ausschluss einer Osteomyelitis - werden die Computertomographie und Kernspintomographie eingesetzt. Durch Nachweis der Synovitis kann anhand des MRT's schon vor dem Auftreten knöcherner Veränderungen eine beginnende Arthrose diagnostiziert werden. Bei den knochenmarködemähnlichen Signalveränderungen in den fettunterdrückenden Sequenzen handelt es sich ohne Korrelation im konventionellen Röntgenbild um praerosive noch potentiell reversible Veränderungen [645].

### **4.1.2.5 Therapiemöglichkeiten**

#### *Physiotherapie*

Thermotherapie - sowohl Wärme und hyperämisierende Substanzen aber auch Kälteanwendungen können zu einer Schmerzlinderung führen. Bewegungsbehandlung, Massage und Krankengymnastik werden eingesetzt. Auch durch Ruhigstellung mit Arthroseschienen oder operative Arthrodesen kann es zu einer Beschwerdeverbesserung kommen.

#### *Medikamentöse Therapie*

Ein Schwerpunkt der Arthrosebehandlung ist sicherlich in der medikamentösen Therapie zu sehen. Es werden überwiegend nicht steroidale Antirheumatika eingesetzt. Diese hemmen das körpereigene Enzym Cyclooxygenase. Dieses Enzym ist entscheidend an der Bildung von Prostaglandinen beteiligt. Die Synthese der Prostaglandine, die so genannten Schmerzmediatoren, die Funktionen wie Schmerzen, Entzündung und Fieber regulieren, wird gehemmt - es kommt zu einer Schmerzlinderung und Entzündungshemmung. Auch die Glukokorticoide haben eine gute antiinflammatorische Wirkung aber auch starke diabetogene, katabole und ulcerogene Nebenwirkungen [89]. Salbenverbände mit antirheumatischen Wirkstoffen sind nicht so nebenwirkungsreich wie die systemische Applikation - bei starken Schmerzen ist die Analgesie jedoch nicht ausreichend.

Die Radiosynoviorthese ist eine mittlerweile sehr häufig eingesetzte lokale Therapie: Das Verfahren ist seit ca. 50 Jahren bekannt und basiert auf einer radiogenen Verödung der entzündeten Synovia. Es erfolgt eine intraartikuläre Injektion eines Radionuklids in kolloidaler Form [497]. In Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität wird die entzündlich veränderte Synovialmembran bestrahlt, die hypertrophierten Schichten werden zerstört und in weiterer Folge kommt es zu einer Fibrosierung der Synovialoberfläche. Die maximale Reichweite beträgt nur wenige Millimeter, das bedeutet bei einer massiven Verdickung der Gelenkinnenhaut stößt diese Therapie an ihre Grenzen [193].

Andere Behandlungsmethoden: Auch homöopathische, komplementärmedizinische Therapien und Akupunktur werden eingesetzt, sowie Biologicals, die direkt in den Prozess der Immunmodulation eingreifen sollen [645]. Auch die Behandlung mit Ultraschall kann mit Erfolg eingesetzt werden [140].

Rekonstruktive Chirurgie und prothetischer Gelenkersatz werden eher im Sinne einer Ultima ratio eingesetzt.

#### 4.1.2.6 Strahlentherapie

##### *Dosiskonzept*

Es werden Dosen von 3,0-6,0 Gy in Einzelfraktionierung von 0,5 bis 1,0 Gy 2 x pro Wochen appliziert. Nach den DEGRO Richtlinien zur Bestrahlung von nichtmalignen Erkrankungen [521,722] wird folgendes Dosierungsschema empfohlen:

Bei akuten Entzündungen mit einer Beschwerdedauer von < 3 Monaten wird eine Einzeldosis von 0,5 Gy, bei einer Beschwerdedauer von > 3 Monaten eine Einzeldosis von 1 Gy, appliziert 2-3 x/ Woche empfohlen [721,722].

Bei nicht ausreichender Wirkung kann eine 2. Serie in gleicher Dosierung nach 6-8 Wochen durchgeführt werden.

Es können Röntgenstrahlen der Energien 100 KV und 200 KV eingesetzt werden, bei Einsatz von 6 MV Photonen sollte bei kleinen Gelenken eine Moulage von 5 mm aufgelegt werden, um eine vergleichbare Dosisverteilung in 5 mm Tiefe zu erreichen. Eine Gegenfeldtechnik ist der Stehfeldtechnik vorzuziehen.

Eine aktuelle randomisierte, plazebokontrollierte doppelverblindete Studie aus 2018 randomisierte insgesamt 56 Patienten mit symptomatischen Arthrosen im Bereich der Hände und kam zu dem Resultat, dass kein über einen Placeboeffekt hinausgehender Effekt der Schmerzbestrahlung besteht [528]. Allerdings hatten hier 39,3 % der Patienten (n=22) eine Symptombdauer vor RT von > 5 Jahren, was als limitierend betrachtet werden muss [528].

##### *Zielvolumendefinition*

Die Bestrahlungsplanung muss die Richtlinien nach ICRU 50 erfüllen - das Zielvolumen ist das betroffene Gelenk, der Dosisreferenzpunkt ist festzulegen. Bei Bestrahlung der Finger und Zehen sind, wenn möglich, die Nägel mit Blei abzuschirmen, um Wachstumsstörungen zu verhindern.

Die Indikation sollte nach interdisziplinärer Absprache erfolgen (z.B. Orthopäden, Rheumatologen, Schmerztherapeuten). Es sollten radiologische Befunde und die klinische Untersuchung zugrunde gelegt werden. Nutzen-Risiko-Analyse: die Anwendung ionisierender Strahlen sollte nur eingesetzt werden, wenn andere Therapien keine ähnlich guten Ergebnisse erbringen oder risikoreicher sind, als die Strahlentherapie. Alle Möglichkeiten des Strahlenschutzes sind anzuwenden (Strahlrichtung, Kollimatoren, Bleischutz, ect.), um mögliche Schäden in Risikoorganen zu minimieren.

Es muss vor der Radiotherapie eine Aufklärung über mögliche und potentielle Nebenwirkungen erfolgen und die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorliegen.

Die Dokumentation des Ausgangsbefundes, die Erstellung des Therapieplans und die erste Feldeinstellung erfolgt durch den Strahlentherapeuten - die weiteren Bestrahlungen sind unter fachärztlicher Aufsicht durchzuführen. Lagerung des Patienten, Feldeinstellung, Kollimatoren, Bleiabdeckungen, ect. sind zu dokumentieren (z.B. Photo).

Erhebung und Dokumentation des Abschlussbefundes können nach dem von Pannewitz Beschwerdescore erfolgen [721].

- Kategorie 0 = beschwerdefrei: Der Patienten verspürt keinerlei Schmerzen und ist somit völlig beschwerdefrei.
- Kategorie 1 = wesentlich gebessert: Es ist zu einer ausgesprochenen Schmerzreduktion gekommen mit Phasen der völligen Schmerzfreiheit wechselnd mit leichten Beschwerden.
- Kategorie 2 = gebessert: Rückgang der Beschwerden - die Schmerzen waren auf ein erträgliches Maß zurückgegangen.
- Kategorie 3 = unverändert: Durch die Strahlentherapie keine Veränderung, oder das Schmerzniveau stellt sich nach vorübergehender Besserung wieder auf das Niveau vor Therapiebeginn ein.
- Kategorie 4 = verschlechtert: Trotz Bestrahlung ist es zu einer Verschlechterung gekommen.

#### **4.1.2.7 Zusammenfassung und Empfehlung**

Die Bestrahlung von Arthrosen kleiner Gelenke ist eine erfolgreiche, kostengünstige und risikoarme Therapie, die eine Alternative zu anderen Therapieformen darstellt.

Aufgrund des allgemeinen Strahlenrisikos muss jedoch bei jüngeren Patienten eine sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen.

75 % der Patienten mit Arthrosen kleiner Gelenke profitieren von der analgetischen Bestrahlung. Selbst nach > 5 Jahre ist bei mehr als der Hälfte dieser Patienten eine anhaltende Schmerzlinderung zu erreichen [366].

Die Strahlentherapie mit 6,0 Gy verspricht nicht nur nach einer Vielzahl von Vorbehandlungen einen sehr guten Erfolg, auch Patienten mit einer Schmerzanamnese von > 10 Jahren profitieren lang andauernd von einer Schmerzbestrahlung. Obwohl die Strahlentherapie im Krankheitsverlauf eher früh eingesetzt werden sollte, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im Therapieerfolg hinsichtlich der Beschwerdedauer. Lokalisation, Alter oder Geschlecht stellen ebenfalls keine Einflussfaktoren dar.

Eine zweite Bestrahlungsserie führt bei > 80% der Patienten zu einem Erfolg. Selbst eine 3. Serie ist noch analgetisch wirksam, aber nicht mehr in dem Ausmaß, wie die 2. Serie.

Unter Beachtung des Strahlenschutzes ist bei der Altersverteilung der Patienten (Median 65 Jahre) das Tumorrisiko zu vernachlässigen [94]. Für die Dosisbereiche, die bei der Strahlentherapie von Gelenksarthrosen eingesetzt wird, ist in der Literatur keine Tumorinduktion beschrieben [86,317, 325,859].

#### **4.1.2.8 Empfehlung**

**Die Radiotherapie kann bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C**

---

## 4.1.3 Schultersyndrom

### 4.1.3.1 Definition

Das Schultersyndrom umfasst sowohl die Periarthritis bzw. Periathropathia humeroscapularis (PHS) als auch die Omarthrose und die Acromioclaviculararthrose.

Die PHS subsumiert verschiedene degenerative und entzündliche Erkrankungen der Weichteile am Schultergelenk, wie die Bursitis subacromialis bzw. subdeltoidea, die Tendinopathien der verschiedenen Sehnen (M. supraspinatus, M. biceps brachii und Rotatorenmanschette) sowie die Insertionstendinopathie am Processus coracoideus. Erste Beschreibungen stammen von Duplay und Codman [128,175].

### 4.1.3.2 Epidemiologie

Das Schultersyndrom betrifft etwa 2-5% der Bevölkerung, vorwiegend Menschen über 40 Jahre und Frauen in den Wechseljahren. Diabetiker besitzen ein ca. 5-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Die rechte Schulter ist häufiger betroffen als die linke.

### 4.1.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Oft werden Überlastungen mit Mikrotraumata als Ursache der entzündlichen Veränderungen an Sehnen und Schleimbeuteln angesehen.

Im chronischen Verlauf können diese Entzündungs- und Vernarbungsprozesse auch kalzifizieren, wobei eine Kalzifikation nicht unbedingt einen Krankheitswert besitzt [311]. Kalzifikationen werden bei vielen Betroffenen im Röntgen festgestellt, treten aber auch bei nicht betroffenen Personen auf [237,527,624,680].

Durch Kalzifikationen aufgetriebene Rotatorensehnen können unter dem Fornix humeri eine Enge mit einer erheblichen Bewegungseinschränkung der Abduktion verursachen, was als Impingement-Syndrom bezeichnet wird [435,552].

### 4.1.3.4 Diagnostik und Differentialdiagnostik

Die Abklärung des Schultersyndroms umfasst Anamnese, klinische Untersuchung und Röntgenaufnahmen der Schulter in mehreren Ebenen. Die klinische Untersuchung beinhaltet zudem auch den Bewegungsumfang und die Beweglichkeit gegen Widerstand insbesondere bei Elevation und Abduktion.

### 4.1.3.5 Allgemeine Therapieoptionen

Behandlungsmöglichkeiten reichen von topischer und systemischer Anwendung von Antiphlogistika, lokaler Kälteapplikation, Elektrotherapie, Ultraschall- und Stoßwellenbehandlung sowie der Instillation entzündungsmodulierender Substanzen über die Physiotherapie bis zu operativen Maßnahmen. Hierzu liegen einige Cochrane Reviews mit teilweise eher bescheidenen Ergebnissen vor.

#### 4.1.3.6 Strahlentherapie

Schon 1898 berichtete Sokoloff über die Strahlenbehandlung schmerzhafter Gelenkveränderungen. 1925 veröffentlichte Staunig seine Erfahrungen mit über 400 Patienten mit schmerzhaften Schulterläsionen [745,754].

Die Erfassung der Ergebnisse erfolgt in der Literatur oft mit Hilfe des von Pannewitz-Score [598]. Da der Therapieeffekt häufig verzögert eintritt, ist eine Beurteilung des Behandlungserfolges erst mehrere Wochen nach Therapie sinnvoll.

Ein Ansprechen der Bestrahlung im Sinne einer deutlichen Schmerzreduktion und Schmerzfreiheit wird in 58 - 100% der Patienten mit Schulter Syndrom beschrieben, dabei wurden 7928 Patienten retrospektiv ausgewertet: 55% der Patienten wurden schmerzfrei und 33% erfuhren eine Besserung der Beschwerden; lediglich 12% hatten unveränderte Beschwerden [311].

Moderne randomisierte, plazebokontrollierte und doppelverblindete Untersuchungen existieren leider nicht. Mit Vorsicht sind drei historische Studien mit niedrigen Patientenzahlen, kurzer Nachbeobachtungszeit und teilweise unüblicher Dosierung zu sehen, die nicht mehr als einen Placeboeffekt für die Schmerzbestrahlung beweisen konnten [255,623,794].

Bessere Ergebnisse werden bei einer akuten und früheren Symptomatik erzielt als bei chronifizierten, d.h. länger als 6 Monate bestehenden Beschwerden [1,12,35,242,264,301,331,427,431,446,468,482,527,611,738]. Die Angaben über eine höhere Ansprechrate für Patienten mit Kalzifikationen erscheinen widersprüchlich [12,35,116,237,432,450,482,499,509,611].

Zahlreiche Autoren berichten, dass Kalzifikationen nach Radiotherapie verschwinden [1,12,24,35,37,63,81,100,431,432,435,446,450,467,490,738,755]. Die Rückbildung der Kalzifikation korreliert nicht mit der klinischen Beschwerdebesserung [35,37,63,435,446,450].

Eine gute und strenge Indikationsstellung soll die Behandlungsergebnisse verbessern. Dies erscheint auch deshalb sinnvoll, da ein zwar geringes aber reelles Tumorinduktionsrisiko besteht [100,677,683].

##### *Indikation*

Aus den Daten heraus sollte sollte die niedrigdosierte Bestrahlung bei schmerzhaftem Schulter Syndrom als eine effektive und nebenwirkungsfreie Therapieoption vor operativen Eingriffen empfohlen und durchgeführt werden, wenn konservative Therapien nicht zu dem erwünschten Erfolg führen, zu starke Nebenwirkungen zeigen oder kontraindiziert sind und operative Eingriffe noch sehr einschneidend erscheinen.

##### *Zielvolumendefinition*

Das Zielvolumen sollte das gesamte Schultergelenk mit den benachbarten knöchernen und muskulären Strukturen umfassen, wobei die benachbarte Lunge und Brustdrüse aus dem Zielgebiet ausgespart werden. Bei einer isolierten Supraspinatus- bzw. Subdeltoideus-Tendinitis kann auch ein kleineres Zielvolumen gewählt werden.

##### *Technik*

Zur Behandlung kann ein Orthovoltgerät oder ein Hochvoltgerät genutzt werden. Die Dosierung ist auf eine einheitliche Tiefe (z.B. Schultergelenkmitte) festzulegen.

Einzeldosierungen von 0,5-1,0 Gy sowie Gesamtdosierungen von 3,0-6,0 Gy sollten zur Anwendung kommen, dabei kann 2-5 x wöchentlich bestrahlt werden.

#### *Auswertung des Therapieansprechens*

Die Schmerzlinderung und die Verbesserung der Beweglichkeit sind vordringliche Behandlungsziele; die Auflösung einer möglicherweise vorhandenen Kalzifikation ist kein Therapieziel.

Es können sowohl funktionelle Scores oder Visual-Analog-Scalen zur Beurteilung von Beweglichkeit und Schmerzsituation zur Anwendung kommen.

#### **4.1.3.7 Empfehlung**

**Die Radiotherapie kann bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C**

## 4.2 Enthesopathien

### 4.2.1 Bursitis trochanterica (Update 2018)

#### 4.2.1.1 Definition

Die Bursitis trochanterica (BT) ist eine Summationsdiagnose, unter der akute oder chronische, abakterielle Entzündungen der Schleimbeutel um den großen Rollhügel herum zusammengefasst werden. Im angloamerikanischen Schrifttum werden synonym häufig die Bezeichnungen „trochanteric pain syndrome“ oder „greater trochanter pain syndrome“ verwendet [132,133].

#### 4.2.1.2 Epidemiologie

Schätzungen zu Folge ist die BT mit einer Häufigkeit von 10-25% eines der häufigsten Schmerzsyndrome der Hüftregion in den westlichen Industrieländern [836]. Die Altersverteilung zeigt ein Maximum in der 4.-6. Lebensdekade [481,731], wobei das weibliche Geschlecht etwa im Verhältnis 3-4:1 häufiger betroffen ist [728,739,775]. Segal et al. [728] wiesen anhand einer multizentrischen, retrospektiven Studie unter Einschluss von 3026 Erwachsenen eine Prävalenz von 17,6 % nach. Lieviense et al. [481] berichteten über eine Inzidenz von 1,8 Fällen pro 1.000 Einwohner/Jahr.

#### 4.2.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Entstehung der BT ist am ehesten multifaktoriell bedingt. Ursächlich verantwortlich ist vermutlich einerseits eine, durch eine fortgesetzte mechanische Fehl- oder Überbeanspruchung bedingte, chronische Mikrotraumatisierung der Gewebe, sowie andererseits eine regionale muskulär-ligamentäre Dysfunktion. Der charakteristische Symptomkomplex der BT wird zumeist durch ein akutes Ereignis, wie zum Beispiel eine ungewohnte Gehbelastung, ein lokales Trauma oder einen chronischen Druck auf den Trochanter, ausgelöst [731,836]. Diese Fehlbelastungen können z. B. aus einer schmerzhaften Koxarthrose oder einem Lumbalsyndrom resultieren; die Koinzidenz mit einem Lumbalsyndrom wird mit 20-35% angegeben [132,484,728,775]. Höheres Alter, weibliches Geschlecht, ipsilaterale Beschwerden im Bereich des Tractus iliotibialis, eine aktivierte Gon- oder Koxarthrose, Übergewicht und das Bestehen eines Lumbalsyndroms gelten als Risikofaktoren, die das Auftreten einer BT begünstigen können [484,728,836].

#### 4.2.1.4 Diagnostik, Differentialdiagnose

Die BT ist in erster Linie eine klinische Diagnose. Leitsymptom ist der akute, intermittierende oder chronische Schmerz, der bei circa 50% der Patienten von der Trochanterregion über den lateralen Aspekt des Oberschenkels entlang dem Tractus iliotibialis bis hinab in das Kniegelenk ausstrahlt. Liegen auf der betroffenen Seite, längeres Stehen, Sitzen mit überkreuzten Beinen, Treppensteigen, sowie intensiver Laufsport werden anamnestisch häufig als Ursachen angegeben. Bei normalem Gehen hingegen können die Beschwerden bisweilen abnehmen. Der Patrick-Fabere-Test gestattet häufig eine Schmerzprovokation bei der klinischen Untersuchung. Bei längerer Persistenz kann sich eine Abduktorenschwäche in einem positiven Trendelenburg-Zeichen äußern.



Die Bildgebung vermag die klinische Diagnose zu stützen. Bei protrahierten Verläufen können konventionell radiologisch unspezifische, peritrochantere Weichteilverkalkungen nachgewiesen werden; Schleimbeuteldistensionen können mittels einer Gelenksonographie detektiert werden. Bildgebend diagnostisches Verfahren der Wahl, insbesondere für die Operationsplanung, ist die Magnetresonanztomographie (MRT). In den T2-gewichteten Sequenzen gelingt zuverlässig der Nachweis von entzündlichen Veränderungen der Bursen und Verletzungen der Muskelinsertionen [72,444,814].

Mögliche Differentialdiagnosen schließen den akuten Bandscheibenprolaps oder andere vertebrale Beschwerden, eine Abduktionsfraktur des Schenkelhalses, die Koxarthrose, eine unspezifische Koxitis, eine Tendovaginitis oder Insertionstendopathien der Hüftmuskulatur ein.

#### **4.2.1.5 Therapieoptionen (allgemein)**

Bezüglich der Primärtherapie stehen konservative Maßnahmen im Vordergrund, da auch spontane Symptomregressionen möglich sind [495]. Eine wichtige Rolle kommt dabei der Verhaltensänderung bei, wie zum Beispiel durch eine mechanische Entlastung, Gewichtsreduktion oder die Vermeidung beschwerdeauslösender Belastungen. Außerdem wird neben der extrakorporalen Stoßwellentherapie [229] nahezu das gesamte Spektrum physikalischer Therapiemaßnahmen angewendet [244,376,800]. Zur analgetischen und antiphlogistischen Lokalthherapie haben sich Kälteanwendungen, NSA und lokale Kortikoidinfiltrationen bewährt, durch deren Einsatz Schmerzremissionen in 60-100% der Fälle erzielt werden können [44,130,180].

Ein operatives Vorgehen sollte für jene Fälle reserviert bleiben, die unter konservativer Therapie refraktär sind. Verschiedenste Operationstechniken wurden beschrieben, so z. B. offene oder endoskopisch-assistierte Schleimbeutelresektionen [36,195,212,702,741], Trochanterosteotomien [260], Inzisionen oder Verlängerungen der Fascia lata [616] oder des Tractus iliotibialis [120].

#### **4.2.1.6 Spezieller Stellenwert der Strahlentherapie**

Bezüglich der Effektivität der niedrig dosierten Strahlentherapie zur Behandlung der BT sind nur in sehr geringem Umfang publizierte Daten verfügbar (n=157) [50,250,394,519,523,578]. Glatzel et al. [250] berichteten in einem Abstrakt über 34 Patienten (30 Frauen, 4 Männer), die in der Zeitspanne von Juli 1996 bis März 2000 aufgrund einer „Insertionstendopathie“ am großen Rollhügel eine Orthovolttherapie (175 kV, 20 mA, FHA 40 cm) erhalten hatten. Dreimal pro Woche wurde eine Einzeldosis von 1,0 Gy appliziert; die Gesamtdosis pro Serie betrug 6,0 Gy, 5 Patienten hatte eine 2. Bestrahlungsserie erhalten. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug 14 Monate. Drei Monate nach Abschluss der Strahlentherapie waren 38% beschwerdefrei (CR), 18% hatten eine deutliche Schmerzlinderung, 29% eine mäßige, 15% hatten keine Besserung erfahren oder progrediente Symptome. Olschewski und Klein [578] berichteten 10 Jahre später über 26 Patienten (20 Frauen, 6 Männer), die zwischen Oktober 2008 und September 2009 an insgesamt 27 Läsionen bestrahlt worden waren. Bei > 80% persistierten die Beschwerden zuvor mehr als ein Jahr. Kontrolluntersuchungen erfolgten in 3-monatigen Intervallen anhand eines Schmerz-Scores. Insgesamt hatten sechs Patienten (23%) eine komplette Schmerzremission, 13 (50%) eine partielle und sieben Patienten (27%) waren hinsichtlich ihrer Schmerzausprägung unverändert. Relevante Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, lediglich ein Fall entwickelte ein flüchtiges Erythem. Micke et al. publizierten 2017 [519] 27 Fälle von Patienten  $\geq$  70 Jahre, von denen nach einem mittleren Follow-up von 29 Monaten (3-39) hinsichtlich der initialen Schmerzen 69,2% schmerzfrei oder deutlich schmerzgelindert waren. Kaltenborn berichten über 60 Fälle mit einer Ansprechrate

von 70% nach 3 Monaten, davon waren 37% der Patienten schmerzfrei [394]. Bartmann[50] berichtet im Rahmen einer Dissertation über 70 Fälle, von denen nach einem mittleren Follow-up von 24 Monaten (3-40) hinsichtlich der initialen Schmerzen 29,9% schmerzfrei, 16,4% deutlich gebessert, 19,4% gering gebessert, 29,9% unverändert und 4,5% verschlechtert waren. Die Ergebnisse dieser Dissertation waren dann auch Inhalt einer in 2018 publizierten Originalarbeit [523].

#### *Dosiskonzept/RT-Technik*

In Analogie zur Behandlung anderer degenerativ-entzündlicher Erkrankungen werden Einzeldosen von 0,5 bis 1,0 Gy eingesetzt; die Gesamtdosen pro Serie betragen somit 3,0 bis 6,0 Gy. Da die Möglichkeit von Spontanremissionen besteht, sollten die Symptome vor Einleitung der RT mindestens über drei Monate persistieren. Aufgrund der räumlichen Nähe ist insbesondere im fortpflanzungsfähigen Alter auf eine maximale Schonung der Gonaden zu achten und eine kritische Indikationsstellung zu fordern.

Hinsichtlich der Bestrahlungstechnik sollte ein sicherer Einschluss der oberflächlichen und tiefen, primären und sekundären Glutaeus-maximus-Schleimbeutel gewährleistet sein, ferner sollte kaudal der gluteofemorale Schleimbeutel eingeschlossen werden, der bei ausgeprägten Entzündungen in kraniokaudaler Richtung eine Ausdehnung von bis zu 7 cm haben kann [845]. Bei Behandlung am Linearbeschleuniger sind opponierende Gegenfelder empfohlen, die am Simulator eingestellt werden sollten, Photonenenergien von 6-10 MV ermöglichen eine homogene Dosisverteilung. Eine CT-gestützte Bestrahlungsplanung oder vorherige Durchführung einer diagnostischen MRT der Hüftregion können zur genauen Erfassung der Größenausdehnung der Schleimbeutel erwogen werden. Die in der Literatur mitgeteilten Erfahrungswerte beschränken sich auf Orthovoltbestrahlungen, um hier eine möglichst homogene Dosisverteilung zu erzielen, sollten 2-3 Felder eingesetzt werden (vddv + lateral).

#### **4.2.1.7 Empfehlung**

**Die Radiotherapie kann bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C**

---

## 4.2.2 Strahlentherapie der Fasciitis plantaris (Update 2018)

### 4.2.2.1 Definition

Entzündliche Veränderung der Plantaraponeurose mit Ausbildung eines knöchernen Sporns an der distalen Begrenzung des Calcaneus, Schmerzen und Gehbehinderung durch die Entzündung selbst wie auch durch Druck des Sporns auf die weichteiligen Strukturen der Fußsohle.

### 4.2.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt ca. 8 - 10 %, insbesondere sind 10 % der Läufer betroffen. Frauen häufiger als Männer, Altergipfel über 40 Jahre [524].

### 4.2.2.3 Ätiologie

Der zugrundeliegende Mechanismus ist eine abnorme Pronation im Rückfuß. Dies kann begünstigt werden z.B. durch Unterschenkel- und Fußfehlbildungen wie Tibia vara, Pes equinus und eine Varusstellung im Fuß, jedoch auch durch Übergewicht, ungeeignete Sportarten und ungeeignetes Schuhwerk [524].

### 4.2.2.4 Pathogenese

Die exzessive Dehnung der Plantaraponeurose führt zu Mikrotraumata, vor allem am proximalen Sehnenansatz des Calcaneus. Hier entsteht eine chronische Entzündung, die letztendlich die Formierung des knöchernen Sporns begünstigt [524].

### 4.2.2.5 Diagnostik

#### *Anamnese*

Neben der allgemeinen Anamnese sollte vor allem die Dauer des Schmerzes, die durchgeführte Vorbehandlung, die sportliche und berufliche Belastung der Ferse erfasst werden. Insbesondere sollte erfragt werden, welche Momente die Schmerzsymptomatik verbessern bzw. verschlechtern.

#### *Untersuchung*

Orthopädische Untersuchung und konventionelles Röntgenbild sind unverzichtbar. Fakultativ können bei unklarer Basisdiagnostik Ultraschall, Knochenszintigraphie und MRT [421] hinzugenommen werden.

Zur Erfassung der Symptomatik sollten standardisierte Fragebögen verwendet werden, z.B. der entsprechende Bogen der GCGBD [560].

#### *Klassifikation:*

Hier empfiehlt sich ebenfalls die Verwendung eines standardisierten Scores, z.B. des Calcaneodynie-Scores nach Rowe[560,665].

#### 4.2.2.6 Andere Therapieoptionen

Zusammenfassende Metaanalyse von Salvioli et al. 2017 [673]: Positive Effekte durch Stoßwellen, Laser, Orthesen, ultraschallgeführte Radiofrequenzbehandlung, Nadelbehandlung und Taping vs. Placebo, mittlere bis geringe Evidenz.

Einzelne Metaanalysen (auszugsweise):

- Plättchenreiches Plasma vs. Injektionen von Corticosteroiden (Yang et al., 2017, [849])
- Corticoid-Injektionen (David et al., 2017 [142])
- Extracorporale Stoßwellentherapie (Sun et al., 2017, [764], Lou et al., 2017, [491])
- Botulinum-Toxin A Injektionen (Tsikopoulos et al. 2016, [784])
- Einlagen/Orthesen (Lee et al., 2009, [472], Hawke et al., 2008, [294])
- Insgesamt mäßige bis geringe Evidenz, noch die beste Datenlage findet sich für Stoßwellentherapie und Orthesen.

#### 4.2.2.7 Strahlentherapie

##### *Wirkungsmechanismus der Strahlentherapie*

Noch nicht vollständig verstanden. Früher wurde eine Beeinflussung des Endothels, des Gewebs-pH und des vegetativen Nervensystems sowie eine Freisetzung von Enzymen vermutet. In neueren Arbeiten Beeinflussung der Makrophagenfunktion, der Apoptose, der Zytokinsekretion (insbesondere TGF $\beta$ 1). Verminderte Adhärenz der Makrophagen am Endothel. Zunahme des aktivitätsinduzierten Zelltodes in polymorphnukleären Zellen. Verminderung der Adhäsion von Granulozyten an Endothelzellen. Maximum dieser antientzündlichen Effekte bei einer Einzeldosis von 0,3-0,7 Gy [22, 233,323,652,656,658].

##### *Indikation zur Strahlentherapie*

Schmerzhafter Fersensporn mit einer Anamnesedauer von mehr als 3 Monaten. Patienten mit einem Alter unter 40 Jahren sollten regelhaft nicht bestrahlt werden. Patienten im Alter zwischen 30 und 40 Jahren können bestrahlt werden, wenn alle konservativen Methoden ausgeschöpft worden sind und ohne Erfolg blieben. Ein klinischer und radiologischer Nachweis des Fersensorns ist zu fordern [560].

##### *Technik der Strahlentherapie*

Orthovolttherapie mit plantarem Stehfeld. Cave: Bolus am lateralen, dorsalen und medialen Fersenrand, die Dosierung sollte auf einheitliche Tiefe festgelegt werden.

Alternativ 4-6 MV Photonen eines Linearbeschleunigers über seitliche Gegenfelder, Dosierung nach ICRU auf Fersenmitte.

*Dosierung:* Gesamtreferenzdosis 3,0-6,0 Gy, Einzeldosis 0,5-1,0 Gy, 2 x pro Woche. Dabei sollte in Anlehnung an die genannten strahlenbiologischen Ergebnisse und entsprechend der Arbeiten von Ott et al. [585] eine Einzeldosis von 0.5 Gy bevorzugt werden.

##### *Retrospektive Ergebnisse*

Klassifikation der Ergebnisse nach von Pannewitz [595]

Eine Schmerzfreiheit ist mit einer solchen Strahlentherapie in 13-81 % der Patienten zu erreichen, zusätzlich in 7-70 % der Patienten eine Schmerzlinderung (zusammengefasst in [524]).

*Neuere retrospektive Studien:* Mücke et al, 2007, [540], positive prognostische Faktoren: Patienten mit nur einer Behandlungsreihe, Alter >58 Jahre, Hochvoltbehandlung

Badakhshi et al. 2014 [32], Koca et al. 2014 [436] und Uysal et al. 2015 [792] zeigen eine Schmerzfreiheit bei minimal 58% der Patienten.

Hermann et al. 2013 [300]: kein Einfluss der Feldgröße auf die Schmerzlinderung.

Hautmann et al. 2014 [293]: Positiver Effekt einer Reradiatio nach anfänglichem Therapieversagen.

*Patterns-of-care Studie:*

- Micke et al, (2004, [520])

*Randomisierte Studien:*

- Heyd et al., 2001, [317]: 3,0 Gy/0,5 vs. 6,0 Gy/1,0 Gy, jeweils 2 x pro Woche, kein signifikanter Unterschied
- Niewald et al. 2012 [559]: Follow up 48 Wochen. 6,0 Gy/1,0 Gy vs. 0,6 Gy/0,1 Gy, jeweils 2 x pro Woche, die höhere Dosierung in ihrer Wirksamkeit weit überlegen.
- Ott et al. 2013, 2014 [585,586]: Medianer Follow-up 32 Monate: 6.0Gy/1.0Gy vs. 3.0Gy/0,5Gy jeweils 2 x/Woche, identische Ergebnisse. Folge: in der Mehrzahl der Institutionen Senkung der Dosis auf 3.0/0.5Gy.
- Niewald et al. [558], Prokein et al. 2017 [630]: Follow-up 48 Wochen: 6.0Gy/1.0Gy 2x/Woche vs. 6.0Gy/0.5Gy 3x/Woche: identische Ergebnisse, Einfluss der Fraktionierung ließ sich am Patienten nicht nachweisen.

*Randomisierter Vergleich mit Alternativmethoden:*

- Canyilmaz et al., 2014 [109]: Strahlentherapie vs. Corticoid-Injektionen: medianer Follow-up 12.5 Monate, Strahlentherapie überlegen.
- Gogna et al., 2016 [254]: Strahlentherapie vs. plättchenreiches Plasma: Follow-up 6 Monate: gleiche Ergebnisse

#### **4.2.2.8 Zusammenfassung**

Die Indikation der Strahlentherapie sollte bei entsprechender Symptomatik und klinischem und bildgebendem Nachweis gestellt werden. Empfehlenswert ist eine Radiatio mit einer Gesamtpreferenzdosis von 3,0(-6,0 Gy) bei Einzelfractionen von 0,5(-1,0 Gy), 2-3 mal pro Woche.

Die Strahlentherapie ist mittels Orthovolttherapie oder niederenergetischen Photonen eines Linearbeschleunigers möglich. Die Schmerzlinderung ist bei bis zu 90 % der Patienten nebenwirkungsfrei erreichbar.

#### 4.2.2.9 Zusammenfassung und Empfehlung

**Die Radiotherapie soll bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad A**

## 4.2.3 Strahlentherapie bei Ellenbogensyndrom (Update 2018)

### 4.2.3.1 Definition

Das Ellenbogensyndrom ist ein erworbener schmerzhafter Reizzustand mit degenerativer Veränderung des Bindegewebes an den Insertionsarealen der Muskelsehnen im Bereich des Epicondylus humeri radialis oder des Epicondylus humeri ulnaris.

Synonym werden Insertionstendinopathie, -tendopathie sowie Tendinitis und Epikondylitis [66] gebraucht; bei lateraler Schmerzsymptomatik auch Epicondylopathia humeri radialis, Schreibkrampf [667], Tennisellenbogen, Tennisarm und bei medialem Sitz Epicondylopathia humeri ulnaris sowie Golfer- oder Werferellenbogen.

### 4.2.3.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des Ellenbogensyndroms wird in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung  $\geq 40$  Jahren mit 1-4% angegeben [737]. Es tritt gehäuft zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf [150,280,737,842]. Eindeutige Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Verteilung finden sich nicht, aber die Mehrzahl der Untersuchungen geht von einer höheren Erkrankungswahrscheinlichkeit für Frauen aus [199,469,736,737,842]. Im direkten Seitenvergleich treten die Schmerzen radial sowie am dominanten Ellenbogengelenk häufiger auf [280,312,649,735]. Sozioökonomische Einflussfaktoren werden nicht angenommen [159,280].

### 4.2.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Die gängigen pathogenetischen Hypothesen gründen sich auf die Überlegung, dass mechanische Überlastungen, zyklische, repetitive und intensive Bewegungen unter exzentrischer Beanspruchung zu einer Art Materialermüdung, zu submikroskopischen Strukturschäden und entweder zu entzündlichen, entzündlich-degenerativen, degenerativen oder mikrotraumatischen und dann reparativ-degenerativen Veränderungen führen [515].

Als morphologisches Korrelat für die Beschwerdesymptomatik wurden an den Sehnenansätzen Zeichen der Lipoidose, Hyalinisierung, der Zersplitterung von Sehnenfibrillen, Kalkablagerung sowie der Nekrose und Fibrose beschrieben [632,693,694]. Daneben wurden in diesem Zusammenhang auch pathognomonische Gefäß- und Zellproliferationen beschrieben [451,627,641,676]. Sehnenrisse wurden als Folge des Degenerationsprozesses interpretiert [693].

### 4.2.3.4 Diagnostik und Differenzialdiagnostik

#### *Anamnese*

Das Leitsymptom ist der belastungsabhängige Gelenkschmerz, zum Beispiel beim Greifen oder Tragen und Halten von Lasten. Diese Schmerzen können in manchen Fällen sogar so weit führen, dass alltägliche Verrichtungen, wie zum Beispiel ein Händedruck oder das Heben einer Tasse, stark behindert werden. Neben den belastungsassoziierten Schmerzen werden seltener auch Nacht- und Ruheschmerzen angegeben. Anamnestisch sind oft ungewohnte (z.B. das Tragen eines Säuglings) oder repetitive Tätigkeiten (z.B. am Computerarbeitsplatz) zu erheben [661].

### *Klinische Untersuchung*

Das diagnostisch wegweisende Symptom ist der lokalisierte Schmerz im Bereich des Epicondylus humeri radialis oder ulnaris [737]. Die Schmerzsymptomatik kann entlang des Armes nach proximal und distal ausstrahlen [117]. Bei der klinischen Untersuchung findet man zumeist hinsichtlich Flexion und Extension eine uneingeschränkte Funktion. Die Pronation, insbesondere gegen Widerstand, zeigt sich typischerweise schmerzhaft eingeschränkt. Äußerlich erkennbare Zeichen der Entzündung, begleitende motorische oder sensible Defizite sowie Durchblutungsstörungen sind nicht typisch.

Spezielle Untersuchungen:

- Thomsen-Handgriff [312]
- Mittelfingerstrecktest [312]
- Forcierte Extension [312]
- Stuhlhebe- oder Chair-Test [312]

### *Bildgebung und Stadieneinteilung*

Bei einer anhaltenden Schmerzsymptomatik gehört das konventionelle Röntgenbild des Ellenbogens in zwei Ebenen zur Basisdiagnostik, nicht zuletzt auch um akzidentelle neoplastische Prozesse nicht zu übersehen [124]. Zumeist findet sich auf den Aufnahmen jedoch ein altersentsprechender Normalbefund. Gelegentlich finden sich Verkalkungen am Sehnenansatz. Für eine ggf. weiterführende Bildgebung ist die Kernspintomographie geeignet, die neben der optimalen Weichteildarstellung auch entzündliche Veränderungen darstellen kann [679,816].

Eine verbreitet akzeptierte Stadieneinteilung des Ellenbogensyndroms liegt nicht vor.

#### **4.2.3.5 Andere Therapieoptionen**

- Vermeidung chronisch mechanischer Überbeanspruchungen
- Extrakorporale Stoßwellentherapie [70,690]
- Iontophorese [70,373]
- Laser [70,71,698]
- Physiotherapeutische Anwendungen [70,576]
- Akupunktur [70,698,779]
- Bandagen [70,690]
- Kortikosteroid-Spritzen [671,690,842]
- Botox-Injektionen [234,392]
- NSAIDs [70,690]
- Zelltherapie [135,568]
- Operative Therapie [117,131,424]



#### 4.2.3.6 Strahlentherapie

##### *Bisherige Ergebnisse der Bestrahlung*

Zwischen 1923 und 2011 wurden die Ergebnisse nach Radiotherapie bei Ellenbogensyndrom von mehr als 2000 Patienten berichtet. In den meisten Publikationen wurde ein Therapieansprechen bei  $\geq 70\%$  der Fälle beschrieben. Weitere Details in Tabelle 8.

##### *Indikationsstellung*

Die niedrigdosierte, antiinflammatorische Bestrahlung bei Ellenbogensyndrom sollte als eine effektive Therapieoption empfohlen und durchgeführt werden, wenn konservative Therapien nicht zu dem erwünschten Erfolg führen, zu starke Nebenwirkungen zeigen oder kontraindiziert sind und ein operatives Vorgehen nicht sinnvoll, möglich oder erwünscht ist [315,710].

##### *Zielvolumendefinition*

Das Zielvolumen sollte den gesamten lateralen oder medialen Epicondylus mit den benachbarten knöchernen und muskulären Strukturen umfassen. Für die Bestrahlung erfolgt die Bestimmung des Zielvolumens mittels Simulator oder 3D-geplant. Aufgrund der extraartikulären Lage des Epicondylus ist es nicht erforderlich, die gesamte Gelenkkapsel mit einzubeziehen.

##### *Bestrahlungstechnik*

Am Orthovoltgerät kommt je nach Schmerzlokalisierung ein Stehfeld im Bereich des lateralen oder medialen Epicondylus humeri zum Einsatz. Die Feldeinstellung erfolgt klinisch am Gerät über dem lateralen oder medialen Epicondylus. Am Linearbeschleuniger wird die Bestrahlung über opponierende Gegenfelder und bei geringer Photonenenergie realisiert. Der Dosisreferenzpunkt liegt im Verlauf des Zentralstrahls einen halben Gelenkdurchmesser in der Tiefe. Die Einzelfraktionsdosis beträgt 0,5 Gy, die Gesamtdosis pro Serie 3,0 Gy. Die Bestrahlung sollte 2-3 x wöchentlich erfolgen. Übliche Größen der Bestrahlungsfelder sind 7x7, 6x8 sowie 10x10 cm. Bei Schmerzpersistenz ist eine zweite Bestrahlungsserie nach 10-12 Wochen möglich.

##### *Auswertung des Therapieansprechens*

Bei der Auswertung des Therapieansprechens nach einer Strahlenbehandlung bei Ellenbogensyndrom ist der primäre Endpunkt die Schmerzlinderung. Die Routinebeurteilung der Schmerzremission sollte mittels Visueller Analog Skala (VAS) und dem von Pannewitz Score [596,598] durchgeführt werden. Umfangreichere funktionelle Untersuchungen, wie zum Beispiel die Neutral-0-Methode [770], Thomsen-Handgriff [312], Mittelfingerstrecktest [312], forcierte Extension [312], Stuhlhebe- oder Chair-Test [312], ein ggf. modifizierter Morrey-Score [535] können in der Untersuchung von weiterführenden wissenschaftlichen Fragestellungen hilfreich sein.

#### 4.2.3.7 Empfehlung

**Die Radiotherapie sollte bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 2c, Empfehlungsgrad B**

Ref.	Jahr	Fälle	Technik	Response	CR	PR	NC
------	------	-------	---------	----------	----	----	----

		(n)		Rate [%]	[%]	[%]	[%]
Gütig C. [272]	1923	15	Orthovolt	93	33	60	7
Mustakallio et al. [547]	1939	18	Orthovolt	96	82	14	4
Cocchi U. [127]	1943	22	Orthovolt	59	41	18	41
Canigiani [108]	1946	23	Orthovolt	87	70	17	13
Morvay E. [536]	1953	102	Orthovolt	94	94	-	6
Hess et al. [303]	1955	65	Orthovolt	89	54	35	11
Pizon P. [622]	1957	10	Orthovolt	100	80	20	-
Reinhold et al. [644]	1961	212	Orthovolt	90	58	32	10
Keim H. [408]	1965	4	Orthovolt	25	-	-	75
		3	Co-60	100	-	-	-
Wieland et al. [830]	1965	15	Orthovolt	87	74	13	13
von Pannewitz G. [601]	1970	43	Orthovolt	90	52	38	10
Zschache [859]	1972	150	Orthovolt	69	5	64	31
Keinert et al. [409]	1975	639	Orthovolt	84	64	20	16
Görlitz et al. [258]	1981	50	Orthovolt	84	54	30	16
Mantell B.S. [500]	1986	30	Orthovolt	47	40	7	53
Gärtner et al. [239]	1988	26	Orthovolt	50	-	-	50
		44	Co-60	64	-	-	36
Kammerer et al. [396]	1990	299	Orthovolt	73	16	57	27
Sautter-Bihl et al. [677]	1993	11	Co-60	91	64	27	9
Schäfer et al. [683]	1996	30	Cs-137	75	57	18	25
Heyd et al. [312]	1997	45	Co-60	69	16	53	31
Seegenschmiedt et al. [710,715]	1998	85	Orthovolt	91	54	37	8
Ott et al.[582]	2012	199	Orthovolt	91	18	73	9
Ott et al.[583]	2014	199	Orthovolt	94	51	43	6
Leszek M et al. [478]	2015	50	Megavolt	70	-	-	-

Tabelle 8. Ergebnisse nach Radiotherapie bei Ellenbogensyndrom

## 4.3 Hyperproliferative Prozesse

### 4.3.1 Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren (Update 2018)

#### 4.3.1.1 Einleitung

Die Dupuytren'sche Kontraktur oder Morbus Dupuytren (M.D.); englisch: Dupuytren's Disease (DD) ist eine hyperproliferative Erkrankung des Bindegewebes und des subkutanen Fettgewebes ausgehend von der Palmaraponeurose einer oder beider Hände mit bindegewebiger Induration der Hohlhand und allmählicher Ausdehnung auf die Fingerbereiche. Die Erkrankung ist nach dem französischen Anatom Baron Guillaume Dupuytren (1777-1835) benannt, obwohl sie schon von Felix Platter (1614) und Astley Cooper (1824) beschrieben wurde [176,177]. Durch die allmähliche Verhärtung und Schrumpfung der Palmaraponeurose kommt es zur Ausbildung von derben Knoten und Strängen, die langfristig zu schweren funktionellen Einschränkungen der Hand und Fingerfunktion und durch eine Beugekontraktur zu Einschränkungen in Beruf und Freizeit führt. Korrespondierend versteht man unter dem Morbus Ledderhose (M.L.); englisch: Ledderhose Disease (LD) eine entsprechende hyperproliferative Erkrankung des Bindegewebes und des subkutanen Fettgewebes ausgehend von der Plantaraponeurose einer oder beider Fußsohlen und nur gelegentlicher Ausdehnung auf den Vorfuß und Zehenbereich [13,30,97,126,470,492,526,530,539,619,634,687,805,847,852].

#### 4.3.1.2 Epidemiologie & Ätiologie

Der M.D. manifestiert sich in vielfältiger Form, bevorzugt im Einzugsgebiet des Nervus ulnaris im Bereich des vierten und fünften Strahls der Hand. Es kommen aber auch radiale und gemischt polytope Formen des M.D. vor. Im Laufe des Lebens manifestiert sich die Erkrankung meistens beidseits; ca. 10 -15% aller Patienten mit Morbus Dupuytren weisen auch einen Morbus Ledderhose auf, während bei primärem Vorliegen eines M.L. in 25 - 30% aller Patienten auch ein M.D. vorliegt. Es ist daher stets sinnvoll, den Patienten nach einem Befall an Händen und Füßen zu befragen und bei der Erstvorstellung auch immer alle Extremitäten zu inspizieren und zu palpieren.

Bevorzugt ist die „kaukasische Rasse“ betroffen, doch kommt die Erkrankung auch außerhalb von diesen ethnischen Bereichen vor. In westlichen Industrienationen liegt eine Prävalenz von 1-3% vor. Bestimmte Regionen (in Irland / einzelnen Regionen Frankreichs) beträgt sie bis zu 17%. Im höheren Lebensalter (ab dem 40. Lebensjahr) ist das Erkrankungsrisiko erhöht. Männer sind in der Regel bis zu dreimal häufiger betroffen als Frauen. Bislang ist keine Korrelation mit der Händigkeit bekannt, jedoch kommt es in Mehrheit der Fälle im Laufe des Lebens zu einem doppelseitigen Befall. Die Ursachen der Erkrankung werden noch immer kontrovers beurteilt. Bekannt ist allerdings ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei positiver Familienanamnese (1. / 2. Verwandtschaftsgrades), Alkohol- und Nikotinabusus, Lebererkrankung (insbesondere Zirrhose), Diabetes mellitus, das Vorliegen einer Epilepsie bzw. die Einnahme antiepileptischer Medikamente, sowie das Auftreten von anderen Fibromatosen wie z.B. der Morbus Ledderhose und Morbus Peyronie, die Keloidbildung nach Operationen und auch das „frozen Shoulder“ Syndrom [92,492,508,526,546,713,724,847].

#### 4.3.1.3 Pathogenese & Stadieneinteilung

Histopathologisch und klinisch können 3 Krankheitsstadien (nach Luck) voneinander abgegrenzt werden, die für die Behandelbarkeit mit der Strahlentherapie bedeutsam sind [492]:

- (1) In der Proliferationsphase finden sich anfangs vermehrt Entzündungszellen und vor allem hoch proliferierende Fibroblasten, was die vermehrte Bildung von Typ I Kollagen bewirkt. Zeitgleich wird auch ein vermehrtes Auftreten von Makrophagen und perivaskulären Entzündungszellen beobachtet [19]. Diese Phase der Erkrankung ist radiosensitiv bezüglich des radiogenen Einflusses auf Entzündungszellen und proliferierende Fibroblasten.
- (2) In der Involutionsphase dominieren bereits reparative Vorgänge. Es kommt zu einer Anhäufung von Myofibroblasten im fibrinösen Gewebe der Faserbündel, welche die Bildung von Knoten und Strängen einleiten. Diese Phase ist nur gering radiosensitiv und beschränkt auf die vorhandenen Fibroblasten im Sinne einer Proliferationshemmung.
- (3) In der Residualphase sistiert die Fibroblastenaktivität, das eingelagerte Kollagen reift, einhergehend mit einer dadurch ausgelösten Verhärtung des betroffenen Bindegewebes, aus, und führt schließlich zu Beugekontrakturen / vermehrter Narbenbildung in den jeweils betroffenen Fingern. Diese Phase der Erkrankung eignet sich nicht für die Strahlentherapie.

Beim M.D. stellen neben den auffälligen Fibroblasten die so genannten Myofibroblasten eine Besonderheit dar. Gabbiani et al. wiesen Myofibroblasten erstmals in erkranktem Dupuytren-Gewebe nach [231]. Diese, den glatten Muskelzellen verwandten Zellen, sind modifizierte Fibroblasten mit intrazytoplasmatischen Myofilamenten. Die histogenetische Herkunft der Myofibroblasten ist nicht geklärt. Es wird eine Vermehrung kapillärer Endothelzellen diskutiert, die dann als Perizyten auswandern und im Bereich der Faszie insbesondere perivaskulär proliferieren [773]. Das klinische Stadium der Erkrankung wird nach Tubiana et. al. bewertet [785]. Diese für die klinische Praxis wichtige Klassifikation orientiert sich hinsichtlich der Stadieneinteilung unter anderem an der Stärke des Streckdefizits in den jeweils betroffenen MP- und PIP-Gelenken (siehe Tabelle 9).

Grad 0:	keine (sichtbaren) Veränderungen, ggfs. nur Frühsymptom	keine Indikation zur RT
Grad N:	Knoten ohne Beugekontraktur	sehr gute Indikation zur RT
Grad N/I:	Beugekontraktur von 1° bis 10° mit Nachweis von Knoten	hohe Wirksamkeit der RT
Grad I:	Beugekontraktur 11 bis 45° mit Nachweis von Knoten	geringe Wirksamkeit der RT
Grad II:	Beugekontraktur 46 bis 90° mit Nachweis von Knoten	keine Wirksamkeit der RT
Grad III:	Beugekontraktur 91 bis 135° mit Nachweis von Knoten	keine Wirksamkeit der RT
Grad IV:	Beugekontraktur >135° mit Nachweis von Knoten	keine Wirksamkeit der RT

Tabelle 9. Klinische Stadieneinteilung des Morbus Dupuytren und Bedeutung für die Strahlentherapie- Indikation

Nach dieser Einteilung beinhaltet das Stadium I bereits einen sehr großen Bereich von einem nur minimalen bis hin zu einem deutlichen funktionellen Defizit. Um eine bessere Differenzierung für die Indikationsstellung der Strahlentherapie im klinischen Verlauf zu ermöglichen, wurde daher das Stadium bzw. der Grad N in die Stadien N(0) ohne Beugekontraktur und N/I mit einer geringen Beugekontraktur von bis zu 10° weiter unterteilt [405]. Diese Einteilung ist bisher nur bei Strahlentherapeuten gebräuchlich. Für Handchirurgen sind funktionelle Defizite ab 30° für die Indikationsstellung zu invasiven Massnahmen relevant (z.B. perkutane Nadelfasziotomie).

#### 4.3.1.4 Therapieoptionen

Ohne jegliche Therapie wurden klinische Progressionsraten (Zunahme an Knoten und Strängen, Winkeldefizit der Finger) von über 50% der Frühstadien nach mehr als sechs Jahren beobachtet [55,191].

##### *Nicht-chirurgische Verfahren*

Neben einem rein abwartenden Verhalten (Wait and See - Strategie) bis zur evtl. notwendigen operativen Massnahmen sind in der Frühphase die Reduktion von Risikofaktoren (z.B. Verzicht auf Nikotin und Alkohol), die Umstellung von Medikamenten (z.B. Verzicht auf Chondroitinsulfat, antiepileptische Medikamente) und ggfs. die Einnahme von vorbeugenden Medikamenten (wie z.B. Vitamin E) möglich. Konservative Therapiekonzepte i.S. einer lokalen medikamentösen Behandlung zeigen bisher keinen langfristigen Effekt. Die systemische Gabe von Medikamenten gilt daher als unwirksam. Außerdem fehlt es an langfristig angelegten kontrollierten randomisierten Studien.

Die Wirksamkeit der perkutanen lokalen Radiotherapie zur Vermeidung einer Progression im Frühstadium des M.D ist durch zahlreiche klinische Phase 1-2 Studien (siehe Tabelle 11) bekannt [4,205,299,304,405,440,494,713,714,724,808,819] aber auch nur durch einige wenige kontrollierte Phase 3 Studien hinreichend belegt.

##### *Chirurgische Verfahren*

Operative Behandlungskonzepte gelten als effektiv, weil sie prinzipiell erst bei eingeschränkter Handfunktion zum Einsatz kommen, um funktionelle Defizite zu beheben. Funktionelle Störungen im Alltag und ein funktionelles Streckdefizit ab 30° - 45° sind allgemein akzeptierte Indikationen für operative Massnahmen. Ziel ist die Funktionsverbesserung. Eine Heilung der Erkrankung mit chirurgischen Mitteln ist bislang nicht möglich. Die chirurgischen Verfahren sind damit auf fortgeschrittene Stadien der Erkrankung beschränkt und stehen daher am Ende der Behandlungsoptionen.

Man unterscheidet dabei zwei unterschiedliche Vorgehensweisen: neben den minimal invasiven Verfahren (Nadelfasziotomie) kommen auch verschieden ausgedehnte offene operative Massnahmen in Betracht, wie z.B. die partielle Fasziektomie bei begrenzten Befunden bzw. die gesamte Fasziektomie bei sehr ausgedehnten Befunden; diese Verfahren gelten in der Chirurgie (Hand- und plastische Chirurgie) als gut evaluiert und etabliert [191,243,344,465,508,530]. Randomisierte Studien zum Vergleich der verschiedenen chirurgischen Verfahren liegen allerdings nicht vor. Insgesamt ist bei handchirurgischen Therapiemaßnahmen mit einer deutlichen Komplikationsrate von insgesamt 15-20% zu rechnen [149]. Darüber hinaus kommt es trotz der durchgeführten operativen Maßnahmen langfristig in 30-50% zur erneuten Progression bzw. zum Rezidiv der Erkrankung innerhalb oder außerhalb des Operationsgebietes.

##### *Enzyminjektion (Kollagenase)*

Seit zwei Jahrzehnten wurde in den USA eine nichtoperative Methode zur Behandlung des Morbus Dupuytren entwickelt, bei der im fortgeschrittenen Stadium (fortgeschrittene Kontraktur) ein Bindegewebs-spezifisches Enzym (Clostridiale Collagenase) in den Dupuytrenstrang gespritzt wird, um diesen teilweise aufzulösen und dann mechanisch „aufbrechen“ zu können. Da die harten Bindegewebsstränge vorwiegend aus Kollagen bestehen, können sie von dem eingespritzten Enzym Kollagenase innerhalb weniger Stunden zersetzt werden; meist wird schon nach 24 Stunden der erste Versuch unternommen, den betroffenen Strang - wie bei der Nadelfasziotomie - manuell und mechanisch aufzubrechen bzw. zum Zerreißen zu bringen. Die Phase 1 - 2 kontrollierten Zulassungsstudien zeigten, dass in den meisten Fällen selbst stark gekrümmte Finger nach einem

Monat wieder weitgehend gestreckt werden konnten. Die Enzyminjektion wird damit als wirksame Methode und als mögliche Alternative zur Handoperation gesehen; die Therapie scheint auch längerfristig wirksam zu sein, jedoch fehlen bisher statistisch aussagekräftige Belege für deren Langzeiteffekt [417]. Insgesamt hat sich die Kollagenase-Behandlung als minimalinvasive Therapie bei monotonem und oligotopem Befall des Morbus Dupuytren und auch im Wiederholungsfall bei Rezidiven im Repertoire der Handchirurgie allmählich etabliert [357].

Seit 2011 ist die Behandlung mit der Kollagenase sowohl in Europa wie in Deutschland prinzipiell zugelassen (Produktname: Xiapex<sup>®</sup>). Das Medikament ist in Deutschland vom Markt genommen worden, kann aber aus dem Ausland bezogen werden; die Behandlung wird aber nicht von allen gesetzlichen Krankenkassen aus Kostengründen erstattet.

#### **4.3.1.5 Strahlentherapie im Frühstadium**

Die Bestrahlung bei Morbus Dupuytren wird aus handchirurgischer Sicht weiterhin mit Skepsis betrachtet – unter anderem wegen noch mangelnder langfristig nachgewiesener Evidenz der Methode in klinischen Studien (39,385). Unbekannt sind auch die inzwischen radiobiologisch nachgewiesenen Wirkmechanismen ionisierender Strahlen auf proliferierende Fibroblasten und Myofibroblasten im Frühstadium (650,666). Umso wichtiger ist es, die Strahlentherapie gegenüber Patienten und zuweisenden Ärzten ausreichend zu erklären und nur im richtigen Stadium und unter klinisch eindeutiger Indikation anzuwenden.

Die Strahlentherapie kann als nicht-operative Behandlung schon im frühen Stadium (Stadium N und N/I) das Voranschreiten der Krankheit aufhalten. Die betroffenen Bereiche der Handfläche oder der Fußsohle können mit Hilfe oberflächlich wirksamer weicher Röntgenstrahlung (z. B. 125-150 kV) oder Elektronen (4-6 MeV) wirksam bestrahlt werden. Dabei werden alle Hand- und Fußregionen, die nicht betroffen sind, mit Abschirmungen aus Blei aus dem Strahlenfeld individuell ausgeblendet.

Für die Bestrahlung haben sich in der Vergangenheit verschiedene Dosiskonzepte bewährt: so wurden bei der fraktionierten Bestrahlung als Einzeldosen bisher 2-4 Gy gegeben, in der Gesamtdosis wurden klinische Erfahrungen mit 20 - 40 Gy gemacht, allerdings gibt es bisher nur sehr wenige klinische Studien mit Langzeitergebnissen (über 5 Jahre Nachbeobachtung) oder Studien mit einer nichtbehandelten oder anders behandelten Kontrollgruppe, um zu untersuchen, zu welchem Zeitpunkt die Bestrahlung sinnvoll ist und welches Dosiskonzept am wirksamsten ist.

Zur Durchführung der Strahlenbehandlung sind zahlreiche standardisierte Schritte erforderlich.

##### *Anamnese-Erhebung / Klinische Untersuchung*

Aufgrund des langfristigen Krankheitsverlaufs ist empfohlen, Anamnese und klinische Untersuchung langfristig für spätere Vergleichszwecke anzulegen und eine systematische Dokumentation inklusive Fotodokumentation durchzuführen.

Die entsprechenden Dokumentationsbögen zur Anamnese-Erhebung und Befunddokumentation sind in der Anlage beigelegt. Es wird empfohlen, immer das Befallsmuster in Relation zu den gewählten Bestrahlungsfeldern fotografisch festzuhalten, damit später mögliche radiogene akute und / oder chronische Strahlenreaktionen und mögliche Rezidive innerhalb und außerhalb des RT-Feldes exakt zugeordnet werden können.

Die tastbaren Knoten und Stränge werden in der Regel mit einem Farbstift direkt auf der Haut markiert. Für eine 1:1 Abbildung kann eine Fotokopie auf einem handelsüblichen Fotokopierer oder

digitalem Foto angefertigt werden. So ist eine objektive Vergleichbarkeit der Befunde in der Nachsorge nach 3, 12 und 36 Monaten nach RT mit dem Ausgangsbefund sichergestellt. Die subjektiven Symptome und Veränderungen der Beschwerden können schriftlich und tabellarisch festgehalten werden.

#### *Indikationsstellung*

Die Indikationsstellung zur Durchführung der Strahlentherapie im Frühstadium des M.D. ist streng gekoppelt an das Vorliegen eines frühen Stadiums und einer aktuell aktiven Erkrankung; dies sollte entweder anamnestisch durch die genauen Angaben der Patienten oder im weiteren Verlauf durch den klinischen Nachweis und die Beobachtung über 3 - 6 Monate erfolgen. Die Indikationsstellung baut auf der radiobiologischen Rationale auf, das die proliferierenden Fibro- und Myofibroblasten bei dem Voranschreiten der Erkrankung eine wesentliche pathogene Rolle spielen.

Weder im Frühstadium ohne nachgewiesenen Progress, noch in der „Inaktivitätsphase“ bei einem eingetretenen Krankheitsstillstand über mehrere Jahre hinweg, noch bei stark fortgeschrittener Erkrankung (z.B. ab einem Winkeldefizit von  $>30^\circ$ ) ist die Strahlentherapie sinnvoll, da jeweils das radiobiologische Target, die proliferierenden Fibroblasten und Myofibroblasten, nicht verfügbar bzw. nicht aktiviert sind. Eine erneute Stimulation dieser Zellen durch Wachstumsfaktoren kann z.B. nach Trauma oder offener Handoperation auftreten, weshalb hier ggfs. eine postoperative Behandlung mit ionisierenden Strahlen Sinn machen könnte, wie dies z.B. auch bei der Keloid-Behandlung erfolgreich umgesetzt wird. Zur postoperativen Situation und möglichem Einsatz der Strahlentherapie fehlen bislang aber jegliche sinnvolle klinische Studien bzw. erste klinische Daten für eine sichere Indikationsstellung.

#### *Dokumentation und RT-Planung*

Der Behandlung geht immer eine ausführliche Aufklärung des Patienten über den langfristigen und prospektiven Charakter der Behandlung voraus. Mögliche Risikofaktoren (Nikotin, Alkohol) sind anzusprechen, auch im Hinblick auf möglicherweise erhöhte radiogene Nebenwirkungen. Es ist prinzipiell sinnvoll, auch über ein langfristig leicht erhöhtes lokales Krebsrisiko im Bereich der bestrahlten Areale zu informieren [371]. Darüber hinaus wird auf die damit verbundene Notwendigkeit regelmäßiger Nachuntersuchungen hingewiesen.

Die Radiotherapie orientiert sich an der individuellen Ausdehnung des objektiv erhobenen klinischen Befundes an Hohlhand bzw. Fußsohle unter Einbeziehung eines ausreichenden Sicherheitsaumes. Die Bestrahlung erfolgt entweder an einem Orthovolt-Gerät (mit 125-150 kV Röhrenspannung) mit einem 10 x 15 cm Tubus über ein palmar bzw. plantar aufgesetztes Stehfeld bei einem Fokus-Haut-Abstand von 30-40 cm oder an einem Linearbeschleuniger mit 4-6 MeV Elektronen und einem 5mm Bolus zur Anpassung der Tiefendosiswirkung. Die nicht betroffenen Areale der Hohlhand bzw. der Fußsohle werden individuell mit Bleigummi (bei Orthovolt-Bestrahlung) oder mit 1 cm Bleiabsorber (bei Elektronen-Bestrahlung) abgeschirmt. Das Areal zwischen D1 (Daumen) und D2 (Zeigefinger) wird meist nicht mitbestrahlt, da die Funktionalität des Daumens als Opponent zu den Fingern funktionell weniger Gewicht hat, als das zunehmende Streckdefizit der Finger D2 – D5. Ausnahmen bilden z.B. Patienten mit spezieller oder stark geforderter Handfunktion, wie z.B. beim Klavierspielen.

Als Richtlinie für die Festlegung des Zielvolumens gilt ein Sicherheitsabstand von möglichst 2 cm nach proximal und distal sowie 1 cm nach medial und lateral der klinisch klar erkennbaren Knoten und Stränge. Die Feldgrenzen müssen per Skizze oder photographisch dokumentiert werden, da im weiteren Verlauf der Erkrankung weitere therapeutische Maßnahmen später nötig sein könnten.

*RT-Dosiskonzepte*

Im Rahmen einer Patterns of Care Studie der DEGRO AG Gutartige Erkrankungen zeigte sich, dass in Deutschland verschiedene RT-Konzepte zur Anwendung gelangen bzw. klinisch in Studien evaluiert worden sind. Es fällt auf, dass die meisten Institutionen mit hypofraktionierten Konzepten und mit höheren Einzeldosen im Bereich von > 3 Gy behandeln und so auf Gesamtdosen von > 30 Gy kommen, was durch klinische Studien belegt ist. Das häufiger angewandte Konzept mit 10 x 2 Gy über 2 Wochen bis 20 Gy hat dagegen nur einen schwachen Beleg in nur einer klinischen Studie.

Aufgrund der Targetzelle „Fibroblast / Myofibroblast“ bzw. des relevanten Targetmechanismus „Hperproliferation“ ist davon auszugehen, dass höhere Einzeldosen sich insgesamt günstiger auf die Beeinflussung der Proliferation auswirken. Entsprechende radiobiologische Analysen von Brenner et al. bestätigen diese Vorstellung, dass bei den fibromatösen Krankheitsprozessen eher mit höheren Einzeldosen und Gesamtdosen gearbeitet werden muß [92].

1)	3 x 10 Gy → 30 Gy	mit Radium-Moulage 1 x pro Monat [204] (historisches Konzept, aktuell nicht praktiziert)
(2)	8 x 4 Gy → 32 Gy	(jeweils 2 x 4 Gy/Woche mit je 4 Wochen Pause) über 3 Monate (historisches Konzept, aktuell bei Dermatologen praktiziert)
(3)	7 x 3 Gy → 21 Gy	(alle 2 Tage über insgesamt 14 Tage verteilt) (bisher nur im Rahmen einer randomisierten Studie evaluiert)
(4)	10 x 3 Gy → 30 Gy	(5 x 3 Gy in 2 Serien / 12 Wochen Pause ) über 3 Monate (häufig praktiziertes Konzept, das auch im Rahmen einer größeren monozentrischen randomisierten Studie evaluiert wurde)
(5)	10 x 2 Gy → 20 Gy	(5 x 2 Gy/Woche) über 2 Wochen (häufig praktiziertes Konzept, bisher nicht prospektiv evaluiert)

Tabelle 10. Publierte Strahlentherapiekonzepte bei Morbus Dupuytren und klinische Bedeutung

Insofern spielen die klinischen Ergebnisse der bisher durchgeführten Phase 1-2 Studien und der kontrollierten Phase 3 Studie eine wichtige Rolle in der weiteren Festlegung von den sogenannten „Standardkonzepten“ in der Strahlentherapie. Außerhalb der bisher publizierten Daten kann auch prinzipiell kein anderes strahlentherapeutisches Konzept empfohlen werden, es sei denn, es würde in kontrollierter Weise gegen die bisher bekannten Konzepte getestet werden.

#### **4.3.1.6 Allgemeine klinische Ergebnisse der Strahlentherapie**

In zahlreichen nicht kontrollierten monozentrischen Phase 1 / 2 Studien – zumeist aus Europa und Deutschland – wurde das Konzept der prophylaktischen Strahlentherapie im Frühstadium des M.D. erfolgreich entwickelt [152,299,304,405,440,494,808,819,857]. Trotzdem hat sich die Strahlentherapie bislang noch nicht international durchsetzen können [474,580,762], was neben der unzureichenden Infrastruktur (Ausbildung, Erfahrung) auch an der noch fehlenden Überzeugung durch den bisherigen Mangel an kontrollierten Phase 3 Studien liegen kann [39,385].

In einer Phase I/II Studie wurden 206 Patienten (297 Hände und 426 Knoten und/oder Strängen) mittels Orthovolt-Strahlen (50 KV Energie, 25 mA, 1mm Al-Filter, 4cm Rundtubus und, Halbwertstiefe



15 mm) und einem Dosiskonzept von 2x 4 Gy pro Woche mit Intervallen von 3 - 4 Wochen und einer Gesamtdosis von 32 Gy verteilt auf 8 Wochen bestrahlt. Im Langzeitverlauf bis zu 27 Jahren (median 40 Monate) zeigten 93 (45%) der Patienten einen Rückgang, 72 (35%) eine Stabilisierung und 41 (20%) Patienten ein Voranschreiten der Symptome. Die subjektive Zufriedenheit auf einer 10-teiligen visuellen Analogskala (0 = unzufrieden; 10 = extrem zufrieden) erreichte im Durchschnitt 7.9 Punkte. Insgesamt verschwanden 92 (22%) Knoten und /oder Stränge nach der Bestrahlung. Akute radiogene Nebenwirkungen traten als Erythem bei 42 (20%), Hauttrockenheit bei 82 (40%) und in Form einer Hautdesquamation bei 8 (4%) Patienten auf. Als chronische Nebenwirkungen wurden Hauttrockenheit bei 41 (20%), Hautatrophie bei 7 (3%), Verlust der Schweißdrüsentätigkeit bei 8 (4%), Teleangiektasien bei 6 (3%), Hautdesquamation bei 5 (2%), sensorische Störungen bei 4 (2%) Patienten beobachtet. Als prognostisch günstiger Faktor erwies sich eine kürzere Symptombdauer bis zur Bestrahlung von weniger als 20 Monaten. Andere Prognosefaktoren für das Ansprechen wurden nicht ermittelt [857.]

Erst die klinischen Langzeitanalysen, insbesondere durch die Studien aus Erlangen und Essen konnten überzeugend den Langzeitnachweis der klinischen Wirksamkeit erbringen. Diese Studien zeigen aber auch, dass mit einem längeren Nachsorgeintervall das Ansprechverhalten nachlässt und zwar insbesondere für die fortgeschrittenen Stadien I bis Stadium IV, aber auch schon ab einem Streckdefizit von 10-30°, weil hier offensichtlich der Krankheitsprozess schon weniger beeinflusst werden kann. Somit kommt die Strahlentherapie vor allem bei den Stadien in Betracht, bei denen noch keine oder nur geringe Funktionseinschränkungen bestehen und somit auch keine konkurrierenden Behandlungen bestehen. Dieser Auffassung und Vorgehensweise haben sich inzwischen auch einige andere Länder / Regionen in Europa angeschlossen, wie z.B. das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in England, das für den National Health Service (NHS) in England, Wales, Schottland und Nordirland die Therapierichtlinien festlegt [551].

#### *Bedeutung der Erlanger Studie*

Für die Indikationsstellung und Beurteilung des Langzeitverlaufes spielt die Erlanger Studie eine besondere Rolle. In einem Zeitraum von 12/1982 bis 02/2006 wurden insgesamt 135 Patienten bzw. 208 Hände für die Behandlung rekrutiert und konsequent seit 1985 nachuntersucht und auf verschiedene patienten- und krankheitsspezifische Einflußgrößen und prognostische Parameter kontrolliert. Bezüglich des Strahlentherapiekonzeptes wurde in diesem Zeitraum keine spezielle Fragestellung bearbeitet; alle Patienten / Fälle erhielten das gleiche Dosiskonzept von 10 x 3 Gy in 2 Serien im Abstand von 6-8 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 30 Gy. Dabei kam die Orthovolt-Technik mit ausreichender Energie (120 kV; 20 mA; 4-mm Al-Filter) und einer individuellen Kollimierung (Bleigummi) zum Einsatz. Die mediane Nachbeobachtungszeit belief sich auf 13 Jahre (Spannweite 2-25 Jahre).

Bezogen auf die Ausgangssituation vor der Behandlung blieben 123 Fälle (59%) langfristig stabil und 20 Fälle (10%) verbesserten sich, während 65 (31%) eine Progression entwickelten. In Abhängigkeit zum Ausgangsstadium waren im Stadium N insgesamt 87% der Fälle stabil oder regredient, im Stadium N/I blieben 70% stabil oder regredient, während in den fortgeschrittenen Stadien I bis IV die Progressionsrate trotz der Strahlentherapie im Langzeitverlauf stark anstieg: 62% im Stadium I und 86% im Stadium II waren progredient. Zwei Drittel aller Patienten profitierten durch einen Rückgang an Symptomen, wie z.B. Brennen, Jucken, Druck- und Spannungsgefühl.

Eine geringfügige trockene Hautreaktion wurde bei insgesamt 32% der Patienten beobachtet. Eine vorausgegangene Strahlentherapie erhöhte die Rate an peri-oder postoperativen Komplikationen im

Falle einer später notwendigen Operation nicht. Außerdem trat kein einziger Fall einer durch die Bestrahlung ausgelösten Krebserkrankung auf.

*Bedeutung der Essener Studie:*

Die Essener Studie ist derzeit die einzige prospektiv kontrollierte randomisierte Studie, bei der eine unbehandelte Kontrollgruppe mit zwei verschiedenen RT-Konzepten im Langzeitverlauf verglichen wurde. Von 01/1997 bis 12/2009 wurden insgesamt 489 Patienten (291 Männer; 198 Frauen) rekrutiert und mindestens 5 Jahre lang (Spannweite: 5-13 Jahre) nachbeobachtet. Wegen des beidseitigen Befalls wurden insgesamt 718 Hände ausgewertet. Nach der Tubiana Klassifikation waren davon 470 (65,5%) im Stadium N, 124 (17%) im N / I (10° Defizit), 106 (15%) im Stadium I (11°-45° Defizit) und 18 (2,5%) im Stadium II (46°- 90° Defizit). Nach der Aufklärung über die verschiedenen Möglichkeiten (Wait & See Strategie versus Strahlentherapie) wählten 83 Patienten (122 Hände) die alleinige klinische Beobachtung, 406 Patienten (596 Hände) entschieden sich für die Bestrahlung; sie wurden in zwei unterschiedliche Dosiskonzepte randomisiert:

- (1) 207 Patienten (303 Hände) erhielten 10 x 3 Gy in 2 Serien zu je 5 x 3 Gy mit einer Pause von 10-12 Wochen; die Gesamtdosis betrug 30 Gy
- (2) 199 Patienten (297 Hände) erhielten 7 x 3 Gy in einer Serie in 2 Wochen, wobei nur 3 Fraktionen pro Woche verabreicht wurden

Die akute Nebenwirkungsrate waren für das Konzept mit 7 x 3 Gy mäßig erhöht; eine akute CTC Grad 1 Reaktion trat bei 26,5% und eine CTC Grad 2 Reaktion bei 2,5% der Patienten auf. Spätreaktionen in Form von trockener Haut wurde in 14% beobachtet, eine Krebsinduktion wurde bei keinem Patienten beobachtet.

Nach einer Nachbeobachtung von mindestens 5 Jahren (Mittelwert 8,5 Jahre) zeigten insgesamt 119 Patienten (16,5%) Hände eine Remission von Knoten, Strängen und oder Symptomen, 383 (53%) blieben stabil und 206 (29%) zeigten einen klinischen Progress (Zunahme von Knoten oder Strängen, Symptomen oder Winkeldefiziten), der bei 97 Händen (13,5%) eine Operation nach sich zog. Die Progressionsrate der unbehandelten Kontrollgruppe betrug 60% für jede Form der Progression und 30% für den chirurgischen Eingriff. Im Vergleich dazu waren die Progressionsraten bei den bestrahlten Patienten signifikant niedriger: in der mit 21 Gy bestrahlten Gruppe lag die Progressionsrate bei 24%, 12% wurden operiert. In der mit 30 Gy bestrahlten Gruppe lag die Progressionsrate bei 19,5%, 8% wurden operiert ( $p < 0.0001$ ).

Diese Ergebnisse bestätigten sich für alle Details der Erkrankung im Vergleich der Behandlungsgruppen mit der unbehandelten Kontrollgruppe, wie z.B. die Anzahl der Knoten und Stränge, das Winkeldefizit und verschiedene Symptome ( $p < 0.01$ ). Die Kontrollgruppe verzeichnete bei 63 Händen (52%) eine Progression im Vergleich zu 64 (22%) und 49 (16%) in der 21 Gy und 30 Gy Bestrahlungsgruppe. Insgesamt traten bei den bestrahlten Patienten in 50 Fällen (8%) eine erneute Progression bzw. ein Rezidiv innerhalb der bestrahlten Region und bei 114 Fällen (19%) außerhalb der bestrahlten Region auf. Im Vergleich dazu betrug diese Rate in der Kontrollgruppe 52% bzw. 28%. Im Falle eines Progresses nach Bestrahlung war eine Operation ohne erhöhte Rate an Komplikationen oder Nebenwirkungen (Wundheilungsstörungen) möglich.

Als uni- und multivariate Prognosefaktoren für die Progression wurden folgende Parameter ermittelt: Nikotinabusus (statistischer Trend), eine Symptombdauer von über 24 Monaten vor der Einleitung der Bestrahlung, das Stadium der Erkrankung, das Winkeldefizit und der Mitbefall der Finger (alle mit  $p < 0.05$ ). Der wichtigste unabhängige prognostische Faktor war die Behandlung selbst, mit klarem

Unterschied zwischen Bestrahlung und Nicht-Bestrahlung und leichten Vorteilen für die 30 Gy Gruppe gegenüber der 21 Gy Gruppe.

#### **4.3.1.7 Zusammenfassende Aussagen für die Strahlentherapie des M.D.**

Überträgt man die radiobiologischen Überlegungen und die einzelnen Ergebnisse und Aussagen der bisherigen klinischen Studien auf die Definition eines „Level of Evidence (LOE)“ und einen Grad der Empfehlung (GdE) bzw. Grade of Recommendation (GOR) für die Bestrahlung, ergeben sich folgende Aussagen.

##### *Indikationsstellung*

Die Indikation zur Strahlentherapie beschränkt sich auf die primäre „prophylaktische Behandlung“ im frühen Stadium der „Knotenbildung“ mit keinem oder nur einem minimalen Streckdefizit (maximal 10 bis 30°); klinische Ergebnisse bestätigen das geringe Ansprechen bei höheren Stadien. Insofern ergibt sich auch keine „Konkurrenz“ oder eine „Überschneidung der Indikationsstellung“ für die Strahlentherapie und operative Maßnahmen. Ziel der Behandlung ist es, ein weiteres Voranschreiten der Erkrankung rechtzeitig zu verhindern, um einer (weiteren) Einschränkung der Funktion der Hand vorzubeugen und ggfs. eine sonst notwendige Operation zu vermeiden.

Eine Bestrahlung in der „inaktiven Phase“ der Erkrankung ohne einen nachweisbaren Progress der Erkrankung innerhalb eines Zeitraumes von 3-6 Monaten ist nicht indiziert. Hier wird stets eine Wait & See Strategie empfohlen mit jährlicher subjektiver und objektiver Kontrolle des Befundes.

Es besteht derzeit keinerlei Erkenntnis über die Wirksamkeit der Strahlentherapie nach einer stattgefundenen Operation zur Behebung eines höhergradigen Funktionsdefizits (Stadium I bis IV), um dadurch ggfs. eine erneute frühzeitige oder spätere Knotenbildung / erneutes Funktionsdefizit zu verhindern. Sowohl der richtige Zeitpunkt als auch die dafür wirksame Dosis für ein solches Vorgehen sind derzeit nicht etabliert. Die Strahlentherapie wird generell nicht empfohlen und sollte im Einzelfall eng mit dem Operateur abgestimmt werden. Hier sind langfristig prospektiv randomisierte Studien erforderlich.

##### *Bestrahlungstechnik*

Auf eine ausreichende Erfassung des Zielvolumens durch sorgfältige Voruntersuchung ggfs. mit Bildgebung (MRT, Ultraschall) und eine optimale Bestrahlungstechnik ist zu achten. Weder eine zu kleine, noch eine zu große Wahl des Zielvolumens ist angebracht. Das Zielvolumen richtet sich immer nach dem aktuellen Befund und bezieht eine zusätzliche Sicherheitszone von 1-2 cm mit ein. Dennoch sind auch bei sorgfältiger Technik erneute Progressionen bzw. Rezidive innerhalb und außerhalb des bestrahlten Zielvolumens möglich. Es können sowohl eine Orthovolt-Technik mit ausreichend hoher Energie (mindestens 100-125 kV) als auch Elektronen (4-6 MeV) eines Linearbeschleunigers im Zusammenhang mit einem 5mm Bolus eingesetzt werden. Eine Überlegenheit der einen gegenüber der anderen Technik besteht bei richtigem Einsatz nicht. Außerdem wird der Einsatz von individuellen Bleiabschirmungen empfohlen.

##### *Bestrahlungskonzept*

Aufgrund der bisher durchgeführten klinischen Studien, zahlreichen z.T. längerfristig angelegten Phase 1-2 Studien und einer kontrollierten Phase 3 Studie besteht derzeit die höchste Evidenz für die Durchführung der Strahlentherapie überhaupt gegenüber der alleinigen Wait & See Strategie.

Ein direkter kontrollierter Vergleich zwischen den einzelnen Dosierungskonzepten zeigt eine leichte Überlegenheit für Dosierungen mit mindestens 3 Gy Einzeldosis und mindestens 21 Gy Gesamtdosis.

Für niedrigere Einzeldosen, z.B. von 2 Gy oder Gesamtdosen von 20 Gy ist die vorliegende Datenlage unzureichend. Das Dosierungskonzept mit 10 x 3 Gy in 2 Serien im Abstand von 8-12 Wochen erreicht derzeit die höchste Evidenz.

#### *Dokumentation und Nachsorge*

Die bisher durchgeführten klinischen Studien sind auf eine längerfristig angelegte Erfolgskontrolle angewiesen. Insofern ist eine sorgfältige und standardisierte Dokumentation empfohlen. Die DEGRO AG Gutartige Erkrankungen hat dazu entsprechende Vorlagen erarbeitet (siehe Anhang).

Insbesondere ist eine Fotodokumentation vor der Behandlung und im weiteren Verlauf der Nachkontrolle sinnvoll (objektive Beurteilungskriterien); für die Erfassung von Symptomen und Funktionseinschränkungen sind vorstrukturierte Fragebögen sinnvoll (siehe Anhang).

Als minimaler Zeitraum zur Erfassung der strahlentherapeutischen Erfolgskontrolle innerhalb der Nachsorge ist ein Zeitraum von 3 Monaten, besser noch von 6 und 12 Monaten erforderlich. Die langfristige Nachsorge kann über Formblätter auch jährlich ohne direkten Patientenkontakt erfasst werden. Bei erneutem Progress oder außergewöhnlichen Hautreaktionen ist eine kurzfristige Wiedervorstellung beim Strahlentherapeuten sinnvoll.

Als Rezidiv bzw. Progress wird im Allgemeinen das Auftreten von neuen Knoten und/oder Strängen und / oder eine Zunahme des Streckdefizits von 20 – 30° pro Fingerstrahl angegeben.

#### *Stellenwert von klinischen Studien*

Die Ergebnisse der Essener Studie zeigen den Vorteil der Strahlentherapie bei „aktiver Erkrankung“ im Frühstadium. Außerhalb dieser Indikation ist der mögliche Einsatz der Strahlentherapie im postoperativen Verlauf zu evaluieren, weil hier immer wieder frühe und späte Rezidive beobachtet werden. Im Einzelfall kann nach vollständiger Abheilung wenige Wochen nach der Operation, also nicht wie beim Keloid unmittelbar postoperativ, der Versuch einer Behandlung mit einer Bestrahlungsserie von 5 x 3 Gy (15 Gy) unternommen werden. Dieses Vorgehen sollte aber interdisziplinär nur im Zusammenspiel mit dem behandelnden Chirurgen erfolgen. Die DEGRO AG Gutartige Erkrankungen empfiehlt daher eine entsprechende Studie auf den Weg zu bringen.

### **4.3.1.8 Empfehlung**

**Die Strahlentherapie sollte beim Morbus Dupuytren nur im aktiven frühen Stadium der „Knotenbildung“ (Stadium N und N/I) durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 2 c, Empfehlungsgrad B**

**Anmerkung: Eine Strahlentherapie nach Nadelfasziotomie, Collagenase-Injektion oder Operationen ist bisher nicht evaluiert und sollte nur im Rahmen von individuellen Heilversuchen oder im Rahmen einer systematischen kontrollierten klinischen Studie erprobt werden.**

Studie (Jahr)	RT Konzepte		Nachbeobachtung (Jahre)
	Einzeldosis	Gesamtdosis	
Finney (1955) [205]	1-3x1.000 rad Ra-Moulage	1.000 – 3.000 rad	unbekannt
Wasserburger (1956) [819]	1-3x1.000 rad Ra-Moulage	1.000 - 3.000 rad	“Langzeit”
Lukacs et al. (1978) [494]	(2x4 Gy) x 4 alle 4 Wochen	32 Gy	unbekannt
Vogt & Hochschau (1980) [808]	(2x4 Gy) x 4 alle 4 Wochen	32 Gy	> 3 Jahre
Hesselkamp et al. (1981) [304]	(2x4 Gy) x 4 alle 4 Wochen	40 Gy	1 - 9 Jahre
Köhler (1984) [440]	10x2 Gy 3- 5x / Woche	20 Gy	1 - 3 Jahre
Herbst et al. (1986) [299]	3-14x3 Gy 5x / Woche; 2 RT-Serie	15 (30) 42 Gy	> 1,5 Jahre
Keilholz et al. (1996 / 1997) [405]	10x3 Gy 5x / wk; 2 RT series	30 Gy	1 - 12 Jahre; median: 6 Jahre
Seegenschmiedt et al. (2001 und 2012) randomisiert [713,714,723]	10x3 Gy versus 7x3 Gy versus Beobachtung allein	30 Gy 21 Gy	5 - 13 Jahre; median: 8,5 Jahre
Adamietz et al. (2000 / 2001); Betz et al. (2010) [4,67]	10x3 Gy 5x / Woche; 2. RT-Serie	30 Gy	5 - 25 Jahre; median: 12 Jahre
Schuster et al. (2015) [704]	7 x 3Gy (1 Serie) oder 10 x 3Gy (2 Serien)	21Gy 30 Gy	median: 30 Monate
Zirbs et al. (2015) [857]	(2x4 Gy) x 4 alle 4 Wochen	32 Gy	1 – 27 Jahre median: 40 Monate

Tabelle 11. Strahlentherapie-Konzepte / Einzel- und Gesamtdosis bei Morbus Dupuytren

Studie	Patienten (Fälle)		Nachbeobachtung	Klinische Ergebnisse [N (%)]		
	(Stad.)	( N )		N(%)	„Regression“	„No Change“
Finney (1955) [205]	43	keine Angabe	FU: NA 25 (58%) Fälle	15 / 25 (60%) „good functional result“		
Wasserburger (1956) [819]	213	keine Angabe	„long-term“ 146 (69%) pts	„long-term cure“ Stad. I: 62 of 69 (90%); Stad. II: 26 of 46 (57%); Stad. III : 10 of 31 (32%)		
Lukacs et al. (1978) [494]	106	(I: 140) (II: 18)	FU: NA 36 (23%) Fälle	I: 26 of 32 (81%) II: 3 of 4 (75%)	I: 6 / 32 ( 19% )	None
Vogt & Hochschau (1980) [808]	( I: 98) ( II: 4) ( III: 7)	(154)	FU > 3 Jahre 109 (63%) pts	I: 21 of 98 (21%) II: 1 of 4 (25%) III: --	I: 73 / 98 (74%) II: 2 / 4 (50%) III: 6 / 7 (86%)	I: 4 / 98 ( 4%) II: 1 / 4 (25%) III: 1 / 5 (20%)
Hesselkamp et al. (1981) [304]	46	(65)	FU 1 – 9 Jahre 46 (53%) pts	gesamt: 24 (52%)	gesamt: 19 (41%)	gesamt: 3 ( 7%);
Köhler (1984) [440]	31	(38)	FU 1 - 3 Jahre 33 (87%) Fälle	gesamt: 7 (21%)	gesamt: 20 (61%)	gesamt: 6 (18%)
Herbst et al. (1986) [299]	33	(46)	FU > 1,5 Jahre 46 (100%) Fälle	Keine	gesamt: 45 (98%)	gesamt: 1 ( 2%)
Keilholz et al. (1997) „Erlangen I“ [405]	96 pts 142 Hände	(N: 82) (N/I: 17) ( I: 30) (II: 13)	FU 1 – 12 Jahre; median: 6 Jahre	10(7%) verbessert @ 3 Monaten, 130 (92%) stabil, 2 (1%) in Progression Stadien: N: 99%, N/I: 88%, I: 77%, II – IV: 54% ohne Progress 13 (23%) mit Progress davon 8 innerhalb RT-Region und 5 außerhalb der RT-Region.		
Adamietz et al. (2001) „Erlangen II“ [4]	99 pts 176 Hände	(N: 81) (N/I: 15) ( I: 65) (II: 15)	FU 7 – 18 Jahre; median: 10 Jahre	Stadien N: 84%, N/I: 67%, I: 35%, II – IV: 17% ohne Progress		
Betz et al. (2010) „Erlangen III“ [67]	135 pts 208 Hände	(N: 115) (N/I: 33) ( I: 50) (II: 10)	FU 2 – 25 Jahre; median: 13 Jahre	20 (10%) verbessert @ letzte Nachsorge, 123 (59%) stabil, 65 (31%) mit Progress Stadien:s N 87%, N/I: 70%, I: 38%, II – IV: 14% ohne Progress		
Seegenschmiedt et al. (2001) „Essen I“ [723]	2 Arme A: 63 B: 66	(95) (103)	FU > 1 Jahr all (100%) pts	Subjektiv / Objektiv: 55 (56%) Symptome 55 (53%) Symptome	35 (37%) 39 (38%)	7 (7%) 9 (9%)
Seegenschmiedt et al. (2012) „Essen II“ [713,714]	2 Arme A: 303 B: 297 C: 122	N: 470 N/I: 124 I : 106 II : 18	Mindest-FU > 5 Jahr median: 8,5 Jahre	A (30Gy) Progress B (21 Gy) C ( 0 Gy )	49 ( 16%) 64 ( 22%) 63 ( 52%)	OP: 25 ( 8% ) 35 ( 12% ) 37 ( 30% )
Schuster et al. (2015) [704]	33 pts, 60 Regionen: 45 Hände, 15 Füße		Median: 31 Monate	Lokaler Progress/Rezidiv 14/60 (23%) Regionen; lokale Kontrolle in 50 (83%) Regionen. Symptom- verbesserung: Schmerzen 30 von 37 Regionen (81%)		

Zirbs et al. (2015) [857]	206 pts 297 Hände	nn	FU 1 – 27 Jahre median: 40 Monate	93 (45%) Rückgang, 72 (35%) Stabilisierung und 41 (20%) Voranschreiten der Symptome.
------------------------------	-------------------------	----	---	---

Tabelle 12. Literaturübersicht: Bisherige Ergebnisse der Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren

### 4.3.1.9 Dokumentationsanlagen

<b>Morbus Dupuytren - Anamnesebogen</b>	DEGRO-AG Gutartige Erkrankungen
---	------------------------------------

Datum der ersten Erhebung     

Pat. Name .....      Vorname .....      Geb. Dat.

**Allgemeine Angaben :**      **N = Nein;      J = Ja**

Ist M. Dupuytren in der Familie bekannt?        N   J, wer? .....

Haben Sie folgende Krankheiten?        Morbus Peyronie        Morbus Ledderhose  
 .....        Knöchelpolster        Narbenkeloid

Haben Sie andere Krankheiten?        Zuckerkrankheit        Anfallsleiden  
 .....        Lebererkrankung, welche:.....  
 .....        Durchblutungsstörung, welche: .....

Handverletzungen?   nein   ja      Rauchen Sie?   nein   ja, wie viel .....

welche: .....      Alkohol ? .....   nein   ja, wie viel .....

Händigkeit   Rechts   Links      Spezielle Handtätigkeit ? .....

Im Beruf / Alltag vorwiegend        grobe        feine Handarbeit /- bewegungen?

Welcher Beruf wird ausgeübt? .....

**Wann traten erste Krankheitszeichen auf?** ..... (Angaben geschätzt in Monaten)

Krankheitszeichen ?		Rechte Hand		Linke Hand
Welche?		wann ?		wann ?
Jucken und Brennen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Spannungsgefühl?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Druckgefühl beim Greifen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Schmerzen in Ruhe?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Schmerzen bei Bewegungen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Wann erste Hauteinziehungen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Wann erste tastbare Knoten?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Wann erste tastbare Stränge?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Wann Einziehung der Finger ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J
Welche anderen Beschwerden ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> J



<b>Morbus Dupuytren - Anamnesebogen</b>	DEGRO-AG Gutartige Erkrankungen
---	------------------------------------

Haben sich die Krankheitszeichen nach Ihrer Ansicht in der letzten Zeit verstärkt ?

- N  J, innerhalb   der letzten 4 Wochen : .....
- der letzten 3 Monate : .....
- der letzten 12 Monate : .....
- der letzten   Jahre : .....

Gab es zwischenzeitlich einen "Stillstand" ?   N   ja, wie lange?.....

Welche Ärzte haben Sie bisher aufgesucht oder über die Erkrankungen befragt?

Hausarzt   Facharzt / Name : .....

Welche Therapien wurden bisher für die Hand / Hände durchgeführt?

Therapie :		Rechte Hand	Linke Hand
Medikamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
Kortison <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
Allopurinol <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
Antirheumatika / Antiphlogistika <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
Vitamine <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
„Enzyme“ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
„Weichmacher“ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
andere :			
Operationen : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
Bestrahlungen : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
Lokale Spritze : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
Lokale Salben : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N			
Sonstige Behandlungen:			

<b>Morbus Dupuytren – Nachsorge nach Radiotherapie</b>	DEGRO-AG Gutartige Erkrankungen
--	------------------------------------

**Vermeide drei wesentliche Belastungsfaktoren:**

- Keine schweren mechanischen Belastungen ( z.B. Gewichte heben)
- Keine physikalischen Belastungen ( z.B. Hitze, Kälte)
- Keine chemischen Belastungen (Alkohol, andere Reizstoffe)

**Benutze Täglich Cremes / Salben (vor dem Schlafen)**

- Um die Haut bei Bedarf feucht zu halten
- Um die Haut regelmäßig rückzufetten
- Um die Haut langfristig elastisch zu halten

**Führe mechanische Übungen und Tests aus**

- Spreizen der Finger (Teste die „Spannweite der Hand/Finger“)
- Strecken der gesamten Hand (Lehnen gegen eine Wand)
- Testen der flachen Hand an der Oberfläche („Table Top Test“)

**Beobachte und dokumentiere die mögliche Veränderungen**

- Untersuche und dokumentiere betroffene Hände und Füße
- Zähle die Anzahl von Knoten und Strängen u.a. Veränderungen
- Beschreibe / Fotografiere alle möglichen Veränderungen
- Wiederhole alle 3 Monate bis zu 1 Jahr nach RT, danach jährlich

**Zögern Sie nicht den Strahlentherapeuten zu kontaktieren, wenn Sie Fragen haben, gerne auch anhand von Fotokopien / Fotos: wir sind in der Nachsorge für Sie da !**

## 4.3.2 Strahlentherapie bei Morbus Ledderhose (Update 2018)

### 4.3.2.1 Allgemeine Fakten

Der Morbus Ledderhose (M.L.) auch Ledderhose-Krankheit oder englisch Ledderhose Disease (LD) genannt, zählt wie der Morbus Dupuytren zu der Gruppe der benignen Fibromatosen. Er ist nach dem deutschen Chirurgen Georg Ledderhose benannt und tritt - aus unbekanntem Gründen - weniger häufig als der Morbus Dupuytren auf, aber in Verbindung mit dem M.D. bei 10-20% der Betroffenen. Beim M.L. entstehen die Knoten, seltener Stränge, meist im Zehenstrahlbereich von D1 (Großzeh) bis D3, also an der Innenseite der Füße bzw. an der Fußsohle. Zunächst können Jucken, Brennen und andere Sensationen als Frühzeichen auffallen. Die Knoten sind anfangs weich und elastisch und meist schmerzfrei, im weiteren Verlauf aber zunehmend größer und härter und dann länger anhaltend schmerzhaft. Beim weiteren Wachstum der Knoten können sich Konglomerat-Knoten bilden und dann auch zum Teil erhebliche Beschwerden beim Gehen verursachen.

Während beim M.D. im Langzeitverlauf die Kontraktur der Hand typisch ist (daher auch der Name Dupuytrensche Kontraktur), tritt bei M.L. eine Kontraktur der Zehen nur selten auf, weil andere Belastungen eine Rolle spielen bzw. die Zugkräfte an den Knoten in der Fußsohle geringer sind. Die Ledderhose-Knoten können zum Teil sehr groß und deutlich größer als die Knoten an der Handfläche werden und beeinträchtigen das Gehen schon aufgrund ihrer Größe und Lage

Der zugrundeliegende pathogenetische Mechanismus, also die genetische Disposition in Verbindung mit einem möglichen Trauma oder einer Exposition von bestimmten Risiken ist analog zum M.D. zu bewerten. Allerdings können aber schon Kinder und Jugendliche einen Morbus Ledderhose entwickeln [13,112,143,179,200,253,276,374,402,461,760].

### 4.3.2.2 Stadieneinteilung & Klassifikation

Beim M.L. ist die Kontraktur (der Zehen) normalerweise kein großes Problem und daher nicht für die Klassifikation geeignet. Für die Einteilung werden daher objektivierbare und gut sichtbare oder auch palpable Merkmale verwendet. Die Einteilung entspricht weniger der Krankheitsentwicklung, sondern dient eher zur Beurteilung der Indikation zu einem chirurgischen Eingriff. Die erste Klassifizierung stammt daher von Sammarco and Mangone (2000) [674].

Grad 1:	FOKALE (isolierte) Erkrankung (= 1 Knoten) beschränkt auf eine kleine Fläche der Fußfaszie. KEINE Haftung an Haut, KEIN tiefes Eindringen in die Muskulatur.
Grad 2:	MULTIFOKALE Erkrankung (= multiple Knoten) mit oder ohne Ausbreitung (distal oder proximal). KEINE Haftung an Haut, KEIN tiefes Eindringen in die Muskulatur.
Grad 3:	MULTIFOKALE Erkrankung (= multiple Knoten) mit Ausbreitung nach distal oder proximal. ENTWEDER Haftung an Haut, ODER tiefes Eindringen in die Muskulatur.
Grad 4:	MULTIFOKALE Erkrankung (= multiple Knoten) mit Ausbreitung nach distal oder proximal. SOWOHL Haftung an Haut ALS AUCH tiefes Eindringen in die Muskulatur.

Tabelle 13. Klassifikation des Morbus Ledderhose

Für die Indikation zur Strahlentherapie hat diese Klassifikation aber eine geringere Bedeutung als beim M.D., da sich die Indikation zur Behandlung fast ausschließlich an der Symptomatik und auch am Funktionsdefizit ausrichtet. Ohne relevante Symptomatik und ein erhebliches Funktionsdefizit ist eine Strahlentherapie nicht indiziert. Im Zweifelsfall helfen bei der Diagnose und Differentialdiagnose sowie im langfristigen klinischen Verlauf bildgebende Verfahren wie die Kernspintomographie [41] und der Ultraschall.

#### 4.3.2.3 Allgemeine Behandlungsmöglichkeiten

Die richtige Diagnose der Krankheit ist der wichtigste Schritt zur möglichen Therapie, da nicht jeder Knoten in der Fußsohle bereit ein Ledderhose-Knoten ist und daher auch ggf. andere Therapien in Frage kommen. Eine fachärztliche (orthopädische) Abklärung und Beratung ist in jedem Fall vor Einsatz der Radiotherapie erforderlich. Da der M.L. die gleichen oder ähnlichen Ursachen hat wie der M.D., stehen im Prinzip die gleichen Therapieoptionen zur Verfügung. Jedoch werden die Füße im täglichen Leben erheblich mehr belastet und das Benutzen einer gerade operierten Hand läßt sich unter Umständen einfacher vermeiden als das eines operierten Fußes.

Die Therapie zielt darauf ab, das weitere Wachstum der Knoten zu verhindern oder zu verringern, die begleitende Entzündung zu hemmen, lokal Schmerzen zu reduzieren und die Gehfähigkeit möglichst zu erhalten oder zu verbessern. Zum Erhalt der Gehfähigkeit werden daher zunächst konservative Methoden angewandt, wie z.B. weiche Einlagen für die Schuhe oder anpassungsfähige, plastische Einlagen zur Schmerzreduktion beim Gehen. Manchmal kommen spezielle Lochkissen zur Entlastung bestimmter Zonen in Betracht, um den Druck auf die Knoten zu verringern. Ansonsten sind uns folgende Behandlungsarten bekannt.

- Injektionen - Steroid-Injektionen mit Triamcinolon, einem Corticosteroid, können helfen, die Knoten zu verkleinern und die Schmerzen zu verringern. Die Behandlung muss jedoch alle 1-3 Jahre wiederholt werden, was lokal zu Nebenwirkungen führen kann [614].
- Cryotherapie - Bei dieser Methode werden die Knoten und das umliegende Gewebe tief gefroren, die wachsenden Knoten sterben ab. Es sind allerdings bisher keine Langzeituntersuchungen bekannt, deshalb gilt diese Methode nur als experimentell.
- Stoßwellentherapie - In Einzelfällen konnten die Knoten erweicht und die Beschwerden spürbar verringert werden, häufig ist die Stoßwellentherapie aber schmerzhaft und langfristig wirkungslos. Auch hier fehlen relevante Langzeituntersuchungen.
- Nadelfasziotomie (NA) - Die Nadelfasziotomie wird beim M.L. sehr selten eingesetzt [56].
- Operation (OP) - Die Operation ist derzeit die einzige publizierte Maßnahme, bei der große Knoten vollständig entfernt werden. Die Nebenwirkungen sind zum Teil erheblich. Nach der OP muss leider davon ausgegangen werden, dass Gehhilfen erforderlich sind und damit erhebliche praktische Einbußen in Kauf genommen werden müssen, z.B. der Verzicht auf das Autofahren. Sehr oft (> 50%) kommt es zu Rückfällen, die zum Teil schlimmer als bei der primären Manifestation sind. Das Ergebnis hängt davon ab, ob nur der Knoten oder die gesamte Fascie entfernt wird [148,817].
- NAC - Als Medikament zum Lösen von Schleim in Lungen schon lange bekannt, ist die Anwendung bei M.L. erst in Einzelfällen erprobt. Erste Ergebnisse scheinen erfolversprechend zu sein. Insgesamt noch experimentell, keine etablierte Therapie.

- Lasertherapie - Diese Behandlung mit niederenergetischem Laser kann die Knoten verkleinern und die Schmerzen verringern. Diese Therapie ist nicht in Studien evaluiert.
- Röntgenbestrahlung (Strahlentherapie) - Sie kann den Fortschritt der Krankheit verlangsamen, die Knoten weicher machen und vermutlich - wie beim Morbus Dupuytren - kleine Knoten im Anfangsstadium ganz auflösen. Die Röntgentherapie wird auch dann eingesetzt, wenn z. B. wegen der Vernarbung durch vorgehende Operationen eine weitere Operation nicht mehr möglich ist (Rezidive) [28].

#### 4.3.2.4 Möglichkeiten der Strahlentherapie

Eine der größten Phase 1-2 Studien zur primären Strahlentherapie beim M.L. mit weit über 100 Patienten/ Fällen veröffentlichte bisher die Essen-Hamburger Gruppe anlässlich eines Internationalen Symposiums im Jahr 2010. Sie verabreichten 10 x 3 Gy analog zum Konzept beim M.D. [713,714]. Eine weitere klinische Gruppe aus Offenbach-Frankfurt berichtete ebenfalls über sehr gute Erfolge mit verschiedenen Dosiskonzepten anhand von insgesamt 24 Patienten [306]. Die Nachbeobachtungszeit in beiden Studien schwankte zwischen 2-11 Jahren. Dabei kamen sowohl Röntgenstrahlen (Orthovolt-Gerät) als auch Elektronen zum Einsatz.

Die weltweit erste Publikation zur Strahlentherapie bei M.L. stammt aus Essen und umfasste 25 Patienten, die an symptomatischem M.L. litten [705]. Wie beim M.D. wurde eine Dosis von 10 x 3 Gy in zwei Serien bis 30 Gy Gesamtdosis appliziert. Die Patienten wurden mindestens 1-5 Jahre lang nachkontrolliert. Etwa 80 % erzielten eine deutliche Verbesserung der Symptome mit Knotenrückbildung, beim Rest hatte sich der M.L. stabilisiert. Keiner der Patienten musste operiert werden.

R. Heyd et al. (2010) sahen nach einer medianen Nachbeobachtung von 22,5 Monaten bei keinem Patienten eine Progression der Knoten oder Zunahme der klinischen Symptome. Eine komplette Remission von Knoten oder Strängen wurde nur bei elf Fällen (33,3%) erreicht, eine Verkleinerung oder Reduktion bei 18 (54,5%), vier Lokalisationen (12,1%) blieben stabil. Eine Schmerzurückbildung wurde bei 13/19 Fällen (68%) erzielt, eine bessere Gangfunktion bei 11/15 (73,3%) [306].

In zwei weiteren Studien wurde die Strahlentherapie nach komplizierten Operationen eingesetzt, um das Ergebnis der Operation möglichst zu erhalten [143,795]. Eine genaue Evaluation und eine spezielle Kontrollgruppe wurden dabei nicht implementiert. In Ermangelung einer randomisierten Phase 3 Studie stehen damit auch hinsichtlich der Patientenzahl und Aufarbeitung der Daten nur wenige etablierte Studien zur Verfügung. Das Dilemma besteht aber auf Seiten der Chirurgie in einem noch höheren Maße mit unbefriedigenden Ergebnissen (Tabelle 14).

#### 4.3.2.5 Bedeutung der Essener Studie

Von 01/1997 bis 12/2009 wurden 158 Patienten (91 Männer, 67 Frauen; mittleres Alter 49 Jahre; Spannweite 9- 81 Jahre) zur Behandlung überwiesen. Insgesamt waren 94 FüÙe nicht betroffen und 222 befallen (84 bilateral, 29 rechts, 25 links). 91 Patienten (47 Männer, 44 Frauen) wählten die Strahlentherapie als Behandlung für die 136 FüÙe, die übrigen dienten als Kontrolle. 88 (97%) Patienten hatten neue Symptome (S) im Verlauf der zurückliegenden 6 bis 12 Monate entwickelt, 86 (95%) hatten Gangstörungen aufgrund von Beschwerden, 35 FüÙe (26%) hatten einen Progress/Rezidiv nach chirurgischer Vorbehandlung. Es kam die Orthovolt-Strahlentherapie wie beim M.D. (125-150 kV, 4mm AL-Filter) zum Einsatz. Das Dosiskonzept bestand wie beim M.D. aus zwei RT-Serien zu je 5 x 3 Gy mit 10-12-wöchiger Pause.

Nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten (Mittel: 68 Monate; Spannweite 24-144) zeigten 6 (7%) Patienten und 11 Füße (8%) eine Progression; davon benötigten 5 (6%) Patienten an 7 (5%) Füßen eine Rezidiv-Operation. 60 Füße (44%) blieben stabil, 65 (48%) erzielten eine Regression der Knoten, Stränge und / oder klinischen Symptomen. Bei 35 Füßen wurde eine komplette Remission (CR) erzielt ohne einen Nachweis von Knoten, Strängen und / oder klinischen Symptomen. Die vorherigen Symptome und Minderfunktionen besserten sich in den einzelnen Kategorien um bis zu 90%. Bei 81 (89%) Patienten verbesserte sich der subjective Sympton-Score signifikant. Akute CTC 1 oder 2 Nebenwirkungen an der Haut der Fußsohle traten bei 29 (21%) bzw. 7 (5%) Füßen auf. Eine chronische Nebenwirkung LENT Grad 1 (Trockenheit der Haut, leichte Fibrose) trat bei 22 (16%) Füßen auf. In der nichtbehandelten Kontrollgruppe war die Progressrate deutlich erhöht und die Symptome kaum gebessert. In der multivariaten Analyse waren Rezidiv-Erkrankung, Nikotinabusus und fortgeschrittene Symptome eindeutige Prognosefaktoren für einen Krankheitsprogress.

#### **4.3.2.6 Zusammenfassende Aussagen für die Strahlentherapie des M.L.**

Die antiproliferative Strahlentherapie bei M.L. ist sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivbehandlung - wenn auch in geringerem Ausmaß - erfolgreich. Zu einem hohen Anteil kann eine Rückbildung der Knoten (bis zu 50%) und eine Rückbildung der Symptome (bis zu 90%) erreicht werden. Als postoperative Therapie hat sich die Strahlentherapie dagegen bisher nicht standardgemäß durchgesetzt. Als mögliche Dosiskonzepte werden die gleichen Konzepte wie beim M.D. empfohlen. Auch die Hinweise zur RT-Technik, zur Dokumentation und Nachsorge entsprechen denen des M.D. und werden hier nicht weiter ausgeführt.

Insgesamt erscheint eine abwartende Haltung bei fehlender Symptomatik als sinnvoll. Bei einer eindeutig zunehmenden Symptomatik sollte andererseits mit der Strahlentherapie frühzeitig eine Ausbreitung der Erkrankung und damit mögliche operative Eingriffe verhindert werden.

Die DEGRO AG empfiehlt hier langfristig eine Fallsammelstudie aus allen deutschen Zentren analog zur Essener Studie. Andererseits könnte auch das RT-Konzept im Hinblick auf eine möglicherweise wirksame niedrigere Einzeldosis und Gesamtdosis Bedeutung haben.

#### **4.3.2.7 Empfehlung**

**Die Strahlentherapie kann beim Morbus Ledderhose bei eindeutiger zunehmender Symptomatik sowohl primär als auch sekundär nach Operation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C**

Studie (Jahr)	Pts	N	Art der OP	Rezidivrate	Komplikationen
Parnitzke et al. (1991) [605]	6	7	PFE, SFE, TPF	5/7 (71%)	3 with wound healing problems 1 nerve lesion 1 chronic pain
Aluisio et al. (1996) [16]	30	33	PFE, SFE, TPF	13/33 (39%)	4 with wound healing problems 2 nerve lesion 2 chronic pain 1 deep vein thrombosis
Dürr et al. (1999) [179]	11	13	PFE, SFE, TPF	8/13 (62%)	4 wound healing problem
Sammarco et al. (2000) [674]	16	21	SFE	2/16 (13%)	11 with wound healing problems 1 neuroma
de Bree (2004) [143]	20	26	PFE, SFE, TPF ----- + Radiotherapie	Not stated; „best results“ with RT	3 / 6 feet with RT had functional impairment
van der Veer (2008) [795]	27	33	PFE, SFE, TPF ----- + Radiotherapie	16 (60%); 100% PFE 25% TPF „best results“ with RT	9 with wound healing problems

Tabelle 14. Klinische Ergebnisse nach Operation beim Morbus Ledderhose  
PFE = Partielle Fasziektomie; SFE = Subtotale Fasziektomie; TPF = totale Plantare Fasziektomie





<b>Morbus Ledderhose - Anamnesebogen</b>	DEGRO-AG Gutartige Erkrankungen
--	------------------------------------

**Haben sich die Krankheitszeichen nach Ihrer Ansicht in der letzten Zeit verstärkt ?**

- N   J, innerhalb   der letzten 4 Wochen : .....
- der letzten 3 Monate : .....
- der letzten 12 Monate : .....
- der letzten   Jahre : .....

Gab es zwischenzeitlich einen "Stillstand" ?   N   ja, wie lange?.....

**Welche Ärzte haben Sie bisher aufgesucht oder über die Erkrankungen befragt?**

Hausarzt   Facharzt / Name : .....

**Welche Therapien wurden bisher für den Fuß / die Füße durchgeführt?**

Therapie :	Rechter Fuß	Linker Fuß
Medikamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Kortison <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Allopurinol <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Antirheumatika / Antiphlogistika <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Vitamine <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
„Enzyme“ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
„Weichmacher“ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
andere :		
Operationen : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Bestrahlungen : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Lokale Spritze : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Lokale Salben : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N		
Sonstige Behandlungen:		

### 4.3.3 Keloid/Hypertrophe Narben (Update 2018)

#### 4.3.3.1 Bestrahlung

##### *Wirkmechanismus*

Der Einfluss der ionisierenden Strahlung auf die pathologische Entwicklung von hypertrophen Narben / Keloiden ist radiobiologisch eindeutig belegt und hat zwei wesentliche Angriffspunkte:

1) ein direkter antiproliferativer Effekt auf die Fibroblasten und Myofibroblasten durch die Hemmung der Zellneubildung, durch Verzögerung der Mitose bzw. den Mitose-bedingten Zelltod. Diese Effekte sind abhängig von der Einzel- und Gesamtdosis, dem Einfluss der Fraktionierung, dem Sauerstoff-Effekt und der unterschiedlichen biologischen Wirkung der verschiedenen Strahlenqualitäten (Orthovolt versus Elektronen versus Brachytherapie).

2) ein indirekter anti-inflammatorischer Effekt über die Lymphozyten-Apoptosis, Induktion der Differenzierung von Fibroblasten/Fibrozyten, die Effekte auf die Zellmembran, Endothelzellen bzw. auf Makrophagen/Monozyten sowie die Wirkung auf die Leukozyten-Adhäsion (ICAM) und die Oligonukleotide (NFkB). Die Folge ist ein hypozelluläres, wenig vaskularisiertes und hypoxisches Gewebe mit weniger exzessiver Fibroblasten-Neubildung und daraus resultierend die Hemmung der Entwicklung von hypertrophen Narben / Keloiden. Eine adäquate Strahlendosis führt zu einem Gleichgewicht zwischen Narbenbildung und exzessivem Zellwachstum ohne die Wundheilung zu verzögern.

##### *Unerwünschte Wirkungen*

Als akute unerwünschte Wirkung zeigt sich für einige Wochen eine Rötung und Schuppung im Strahlenfeld, die sich im Verlauf zurückbildet. In dieser Phase werden hydrierende Crèmes und Lichtschutz als Lokalmaßnahmen empfohlen. Bei Einzeldosen von 3,0-4,0 Gy und Gesamtdosen zwischen 10 und 20 Gy wird sich bis zu einem Jahr nach der Bestrahlung eine leichte lokale Pigmentierung einstellen (deshalb Lichtschutz!), die sich aber allmählich wieder zurückbildet. Als chronische Effekte sind Hyper- und Depigmentierungen, Trockenheit der Haut und Teleangiektasien zu erwähnen, die aber bei Fraktionierung bis 4,0 Gy Einzeldosis und Gesamtdosen von weniger als 15 Gy sehr selten sind; nur, wenn Einzeldosen von > 5,0 Gy verabreicht werden, ist mit einer höheren Rate an Pigmentstörungen zu rechnen.

##### *Indikationsstellung:*

Die Bestrahlung kommt in der Regel nur beim Rezidiv und in Kombination mit möglichst kompletter chirurgischer Exzision des Keloids/ der hypertrophen Narbe in Frage. Nur in Ausnahmefällen erfolgt die Bestrahlung allein ohne vorgeschaltete Operation.

##### *Ansprechrate/ Rezidivrate*

Bei den z.T. sehr großen retrospektiven Studien konnten mit Hilfe der postoperativen Bestrahlung von Keloiden und Gesamtdosen zwischen acht und 30 Gy eine Rezidivfreiheit nach 12 - 24 Monaten von 79 bis 92% erreicht werden. Bei einer alleinigen Bestrahlung von 15 Keloiden mit 9 - 18 Gy berichten Doornbos et al. über eine Rezidivfreiheit nach 12 Monaten in 73% der Fälle.

##### *Durchführung*

Eine postoperative Bestrahlung nach Exzision eines Keloids sollte innerhalb von 24 h erfolgen. Es wird eine Gesamtdosis von in der Regel 12 Gy in drei bis vier Fraktionen täglich oder alle zwei Tage

appliziert, empfohlen. Günstig ist die Durchführung innerhalb einer Woche, d.h. Resektion am Montag und Durchführung der Bestrahlung von Dienstag bis Freitag. Die Wahl der Strahlenqualität, d. h. ob konventionelle Radiotherapie (RT), Brachytherapie oder Elektronen-Therapie bzw. Fraktionierung sollte individuell und abhängig von der speziellen Ausprägung (Form, Größe und Lage) des Keloids/der hypertrophen Narbe und der verfügbaren Bestrahlungstechnik des behandelnden Strahlentherapeuten entschieden werden [457,718].

#### *Sonstiges*

Die Behandlung sollte vorzugsweise in dazu spezialisierten Kliniken mit interdisziplinärer Konsultation (Dermatologie, Plastische Chirurgie, Nuklearmedizin) erfolgen.

Nach der Bestrahlung sind die gleichen postoperativen Vorkehrungen und speziellen Pflegemaßnahmen zur spannungsfreien Wundversorgung zu treffen wie bei den anderen Verfahren zur Keloidprophylaxe.

#### **4.3.3.2 Zusammenfassung**

Eine primäre Therapie von hypertrophen Narben mittels Bestrahlung wird nicht empfohlen.

Eine Therapie mittels Bestrahlung von Keloiden als Monotherapie kann in Einzelfällen empfohlen werden, wenn andere Maßnahmen nicht in Betracht kommen.

Eine Bestrahlung postoperativ zur Prophylaxe einer de novo Entstehung von HTN oder Keloiden bei Risikopatienten/ Prädisposition wird nicht empfohlen.

#### **4.3.3.3 Empfehlung**

**Die Radiotherapie nach operativer Therapie von Keloid-Rezidiven kann durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C**

## 4.3.4 Gorham Stout Syndrom (Update 2018)

### 4.3.4.1 Definition

Das Gorham Stout Syndrom (GSS) ist eine benigne, proliferative Erkrankung von Blut- und Lymphgefäßen, durch die das physiologische Gleichgewicht von Knochenauf- und abbau gestört wird und die somit zu schwerwiegenden Osteolysen führt [256,257,534,555]. Daher sind im angloamerikanischen Sprachraum auch die Synonyme „disappearing bone disease“, „vanishing bone disease“, „massive osteolysis“ oder „phantom bone“ gebräuchlich. Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung von dem Bostener Arzt John B.S. Jackson (1838), der über einen 18-jährigen Patienten mit einer massiven Osteolyse des Humerus („boneless arm“) berichtete [365]. Nach einer Übersicht, in der die histologischen Charakteristika zusammenfassend herausgearbeitet wurden, wurden die Pathologen L. Wittington Gorham und Arthur Purdy Stout (1955) namensgebend für das Krankheitsbild [256].

### 4.3.4.2 Epidemiologie

Bislang wurden insgesamt etwa 250 Fälle publiziert, so dass aufgrund der Seltenheit nur wenig valide, epidemiologische Daten verfügbar sind [79,310]. Bei ausgewogener Geschlechtsverteilung kann das GSS in jedem Alter auftreten und zeigt keine familiäre oder rassische Häufung. Symptome manifestieren sich zumeist vor der 3. Lebensdekade [211]. Das initiale Befallsmuster ist zumeist singulär, während in protrahierten Verläufen die ossären Destruktionen auf benachbarte Skelettabschnitte übergreifen können und in bis zu 76% der Fälle den umgebenden Weichteilmantel beteiligen. Jedoch ist ein initial multifokaler Befall beschrieben worden [589]. Bevorzugte Lokalisationen sind der knöcherne Schädel, insbesondere die Mandibula, sowie Schulter- und Beckengürtel [211]. Mit einer geschätzten Mortalität von etwa 13% ist die Prognose insgesamt günstig. Bei Befall des Achsenskeletts mit Beteiligung viszeraler Organe oder neurologischen Defiziten steigt sie auf etwa 30% an und kann bei Befall des Thorax aufgrund der drohenden Ateminsuffizienz 50% erreichen, insbesondere, wenn durch Obliteration des Ductus thoracicus ein Chylothorax als lebensbedrohliche Komplikation auftritt.

### 4.3.4.3 Ätiologie und Pathogenese

Über die Ätiologie und Pathogenese des GSS ist nur wenig bekannt und sowohl ein neoplastischer Ursprung, wie auch ein autosomal dominanter Erbgang wurden als Ursachen vermutet. Der klinische Verlauf ist wechselhaft; neben rasch progredienten Verläufen, bei denen sich die Läsionen innerhalb von Monaten auf Nachbarstrukturen ausbreiten, wurden auch Spontanremissionen mit Rückbildung der röntgenologischen Veränderungen beschrieben [84,107,121,208,638,749]. Histologisch findet sich anfänglich in den Lysezonen eine abnorme Hyperproliferation dünnwandiger Gefäße, während bei den protrahierten Verläufen das Knochengewebe zunehmend durch ein fibrovaskuläres Bindegewebe ersetzt wird [211,256,555].

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zu den Osteolysen führen sind ungeklärt [196,563,608]. Diskutiert werden eine durch die Hyperämie ausgelöste Störung des physiologischen Osteoblasten-Osteoklasten-Verhältnisses [257], eine gesteigerte Aktivität hydrolytischer Prozesse ausgelöst durch eine lokale Gewebsazidose [320], eine gesteigerte Osteoklastenaktivität, die mit Erhöhungen der IL-6-Serumspiegel einhergeht [151], sowie eine durch humorale Faktoren ausgelöste Steigerung der Aktivität von osteoklastären Vorläuferzellen [330]. Neuere Untersuchungen zeigen,

dass vermutlich sowohl lymphatische Endothelzellen und Makrophagen TNF $\alpha$  und Interleukin-6 sezernieren, wodurch Osteoklasten stimuliert werden, was die Ausbildung der exzessiven Osteolysen fördert. Außerdem produzieren die Makrophagen VEGF-C und VEGF-D, wodurch wiederum die Endothelzellenproliferation gesteigert wird. Durch deren Freisetzung von VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D wird ferner die Osteoklastendifferenzierung stimuliert. Die Osteoblastenaktivität und Formation neuen Knochengewebes wird durch das von den lymphatischen Endothelzellen freigesetzte TNF $\alpha$  inhibiert [196].

#### **4.3.4.4 Diagnostik, Differentialdiagnose**

Die klinischen Symptome des GSS, wie zum Beispiel Schmerz, Schwellung oder eine Schwäche der betroffenen Extremität, sind unspezifisch und nicht selten sind spontane Frakturen ohne adäquates Trauma das Initialsymptom. Laborchemisch können diskret erhöhte Serumspiegel der alkalischen Phosphatase bestehen [608]. Die Sicherung der Diagnose erfolgt im Regelfall nach Ausschluss anderer, mit Osteolysen einhergehender Erkrankungen, durch die Biopsie und histologische Sicherung [79,608]. In die differentialdiagnostischen Erwägungen muss das weite Feld aller entzündlichen, neoplastischen oder endokrinologischen Erkrankungen, die in Osteolysen resultieren können, einbezogen werden [608]. Histopathologisch kann die Abgrenzung zu Hämangioendotheliomen, Lymphangiomen und kapillären Hämangiomen problematisch sein [310, 555].

Die bildgebende Diagnostik vermag das Ausmaß der knöchernen Destruktion und Weichteilbeteiligung darzustellen, sie erbringt jedoch keine pathognomischen Befunde. Konventionell radiologisch finden sich in der Frühphase subkortikale und intramedulläre Foci, die dann bei längerem Verlauf über eine Atrophie in Frakturen und Auflösung des Knochens resultieren [608]. In der Computertomographie können sensitiver die ossären Destruktionen und Weichteilbeteiligungen dargestellt werden. Das Signalmuster in der Magnetresonanztomographie ist wechselhaft und hängt von dem Ausmaß der Vaskularisierung und Fibrosierung ab. In den T1-gewichteten Sequenzen zeigt sich typischerweise ein niedriges Signalmuster, das nach Kontrastierung mit Gadolinium in Abhängigkeit von der entzündlich bedingten Kapillarpermeabilität deutlich ansteigt. T2-gewichtete Sequenzen zeigen in Abhängigkeit von der Vaskularisierung ein gemischtes Signalmuster [79,173,608,749].

#### **4.3.4.5 Therapieoptionen (nicht strahlentherapeutisch)**

Aufgrund der Seltenheit des GSS existiert keine etablierte Therapiestrategie. Mögliche Behandlungsoptionen stellen neben medikamentösen Behandlungen mit Bisphosphonaten,  $\alpha$ -Interferon-2b, Androgenen, Calcium, Corticosteroiden, Calcitonin, Vitamin D und Zytostatika, chirurgische Verfahren, Embolisationen [29,79,277,282,320,608] und die Radiotherapie (RT) dar [79,121,173,309,310,343,426]. Nach alleinigem Einsatz von Bisphosphonaten, sowie bei Kombination mit der RT, wurde über teilweise langfristige Remissionen berichtet [29,79,88,277,282,310,422,740]. Auch über multimodale Behandlungsansätze mit sequentiellem Einsatz von Operation, Strahlentherapie und medikamentöser Behandlung wurde berichtet [167,182]. Die chirurgischen Verfahren reichen über einfache Resektionen der Läsionen mit oder ohne alloplastischen Gelenkersatz bis hin zu Amputation [84,101,178,209,333,788]. Über die spontane Resorption nach Einbringen von autologem Knochenmaterial binnen Wochen bis Monaten wurde mehrfach berichtet [209,846].

#### 4.3.4.6 Spezieller Stellenwert der Strahlentherapie

Seit dem ersten Bericht von King (1946) [426], der über die erfolgreiche Bestrahlung einer Skelettangiomatose des linken Femurs berichtete, wurde der Einsatz der RT zur Behandlung des GSS in zahlreichen, überwiegend kasuistischen Berichten, beschrieben [79,121,173,310,426]. Dunbar et al. [173] berichteten über 4 Patienten, von denen 3 eine definitive RT mit Gesamtdosen von 31,5 bis 45,0 Gy erhalten hatten. Nach Nachbeobachtungszeiträumen von 79-168 Monaten waren alle Patienten in Vollremission. Das größte Kollektiv von 10 Patienten wurde im Rahmen der Patterns-of-care-Studie der German Cooperative Group on Radiotherapy of Benign Diseases (GCG-BD) zusammengefasst [309]. Dabei wurde nach Nachbeobachtungszeiträumen von 5-204 Monaten (median 42 Monate) in 8 Fällen (80,0 %) eine lokale Kontrolle erzielt, wobei jedoch bei 2 Patienten nach 46 und 192 Monaten eine Krankheitsprogression außerhalb des Bestrahlungsvolumens auftrat. Eine Literaturübersicht über 38 Publikationen aus der Zeitspanne von 1958-2009, die 44 Patienten einschließt, die in 47 Lokalisationen mit verschiedenen Dosiskonzepten bestrahlt wurden, zeigte, dass nach Nachbeobachtungszeiträumen von 2 bis 288 Monaten (median: 24 Monaten) nur in 10 Fällen (22,7 %) eine lokale Progression aufgetreten war. In 22 Fällen (50,0 %) wurde ein stabiler Verlauf erzielt, der in 12 Fällen (27,3 %) mit Zeichen einer Remineralisation assoziiert war.

##### *Dosiskonzept/RT-Technik*

Die in der Literatur mitgeteilten, eingesetzten Gesamtdosen variieren zwischen 15 bis 50 Gy, wobei basierend auf der o.g. Literaturübersicht für eine konventionell fraktionierte Bestrahlung Gesamtdosen von 36-40 Gy empfohlen werden. Die Bestrahlungstechnik sollte in Abhängigkeit von der Lokalisation gewählt werden, wobei aufgrund der hohen Rate von Weichteilbeteiligungen die CT-basierte Bestrahlung mit einer Dosisverordnung nach dem ICRU Report Nr. 50 empfohlen ist.

#### 4.3.4.7 Empfehlung

Die Radiotherapie ist eine effektive Behandlungsmöglichkeit, durch die sowohl als alleinige Maßnahme, wie auch in Kombination mit alternativen Therapieoptionen die lokale Kontrolle beim Gorham Stout Syndrom verbessert werden kann. Kontrollraten mit Verhinderung einer Progression der Osteolysen können bei 77-80% der Fälle erzielt werden.

Eine Behandlung ist nur bei progressiven Verläufen angezeigt, bewährt haben sich konventionell fraktionierte Bestrahlungsserien (5x1,8-2,0 Gy/Woche) mit Gesamtdosen von 36 bis 45 Gy.

Aufgrund der hohen Raten von Weichteilbeteiligungen bei etwa Dreiviertel der Fälle ist eine CT-basierte 3D-Bestrahlungsplanung und Dosispezifikation nach dem ICRU Report Nr. 50 empfohlen, um einen sicheren Einschluss des angrenzenden Weichteilmantels zu gewährleisten [Evidenzstärke 3, Empfehlungsgrad B].

**Die Radiotherapie sollte bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B**

### **4.3.5 Strahlentherapie der Induratio penis plastica (IPP, Morbus Peyronie) (Update 2018)**

#### **4.3.5.1 Definition**

Strang- oder knotenförmige Verhärtungen der Tunica des Penis, die im erigierten Zustand zu schmerzhaften Deviationen führen. Diese können die Kohabitationsfähigkeit beeinträchtigen und letztendlich zu einer erektilen Dysfunktion führen [458]. Gehäufte Depressionen sind bei diesen Patienten beschrieben worden [544].

#### **4.3.5.2 Epidemiologie:**

Die Inzidenz beträgt ca. altersabhängig 1.5-8.9%, steigend mit zunehmendem Lebensalter 3-7 % [544,746]. Teilweise werden Inzidenzen von über 20 % asymptomatischer Peyronieherde angegeben. Der Altersgipfel findet sich bei 40 bis 70 Jahren. Eine häufige Assoziation mit

- o Morbus Dupuytren
- o Morbus Ledderhose

ist festzustellen. Diabetes, die Einnahme von Betablockern sowie das Rauchen werden als mögliche begünstigende Faktoren in der Literatur erwähnt. Möglicherweise findet sich auch eine erbliche Komponente [458,746].

#### **4.3.5.3 Diagnostik:**

Im Konsens mit urologischen Kollegen werden die klinische Untersuchung, die Sonographie und die Vermessung der Deviation im erigierten Zustand als unverzichtbar angesehen [236,289].

#### **4.3.5.4 Klassifikation**

Die Klassifikation der IPP geht auf die Arbeiten von Alth [15] zurück (Tabelle 15). Eine allgemein anerkannte ist diejenige des Committees on Peyronie's Disease and the first international Consultation of erectile dysfunction in 1999, z.B. abgedruckt in: Seegenschmiedt M.H. et al.: „Radiotherapy for non-malignant Disorders“, Springer 2008 [362]. Alternativ kann die Einteilung nach Kelami et al. [410] verwendet werden (Tabelle 16).

#### **4.3.5.5 Ätiologie und Pathophysiologie**

Diese werden bis jetzt nur teilweise verstanden. Rezidivierende Mikrotraumen sowie eine nachfolgende entzündliche Reaktion führen zu narbigen, meist dorsal gelegenen Plaques. Die entstandene Unelastizität und Schrumpfung der Tunica albuginea bedingt verschiedene Penisdeformitäten. Der weitere Verlauf ist undulierend. Eine subakute entzündliche Phase wird von einer späteren fibrotischen Phase unterschieden. Spontane Remissionen sind möglich.

#### **4.3.5.6 Therapieoptionen [289,290,766]**

##### **Orale Therapien (in der akuten Phase)**

Paraaminobenzoat (Potaba®)

PDES-Inhibitoren, Tadalafil, Vitamin E, Kolchizin, Tamoxifen, Levocarnitin

(verschiedene, teilweise geringe Evidenz)

#### **Intraläsionale Therapie**

Kollagenase, Kortison, Verapamil, Interferon, Clostridium histolyticum

#### **Externe Energieapplikation**

Iontophorese

Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) (positive Metaanalyse [236])

#### **Mechanische Penisstreckung**

#### **Chirurgische Therapie (im chronischen – fibrotischen – Stadium)**

### **4.3.5.7 Stellenwert der Strahlentherapie**

#### *Angriffspunkt und Mechanismus der Strahlenwirkung*

Noch nicht vollständig bekannt.

#### *Indikation*

Schmerzhafte, lokalisierte entzündliche Plaques. Der früheren Stadien mit weichen Plaques sollten den späteren verkalkten Plaques vorgezogen werden. Wahrscheinlich bessere Wirksamkeit der Bestrahlung bei jüngeren Patienten. Die Indikation ist wegen des Fehlens randomisierter Ergebnisse in Zweifel gezogen worden (Mulhall et al., [544])

#### *Technik und Dosierung der Strahlentherapie*

Die Erkrankung ist mit Orthovolttherapie bzw. niedrigenergetischen Photonen oder Elektronen angebar. Hinsichtlich der Energiewahl wird auf die entsprechende Tabelle im allgemeinen Teil verwiesen. Pubesregion und Skrotum sind zu schonen. Dies kann z.B. bei liegendem Penis durch entsprechende Bleiausblendungen erreicht werden. Eine andere Möglichkeit ist die senkrechte Ausrichtung des Penis am liegenden Patienten und Strahlentherapie über seitlich opponierende Felder [362,561].

Eine homogene Durchstrahlung des Corpus penis sollte erreicht werden. Die Eichel sollte zur Vermeidung einer überaus schmerzhaften Balanitis geschont werden.

Dosierung: Gesamtdosis 10-20 Gy, Einzeldosis 2,0-3,0 Gy einmal täglich und fünfmal pro Woche.

#### *Ergebnisse der Strahlentherapie*

Die Strahlentherapie führt (im Konsens der Literatur) vor allem zu einer deutlichen Schmerzlinderung bei 50 bis 90 % der Patienten, bei 30 bis 70 % findet sich zusätzlich eine Verbesserung der Penisdeviation. Literaturdaten deuten des Weiteren darauf hin, dass auch eine Erweichung der indurierten Herde zu erreichen ist [138,292,297,361,397,447,462,493,504,512,529,561,594,659,696, 806,822]. Randomisierte Literaturdaten fehlen vollständig.



Neueste retrospektive Arbeit:	Niewald et al., 2006 [561].
Patterns of Care Studien für Deutschland:	Seegenschmiedt et al., 1999 [707] Niewald et al., 2007 [562]
für Europa	Incrocci et al., 2008 [360].
Erste Veröffentlichung der Leitlinie:	Seegenschmiedt et al., 2015 [726]
Review:	Mulhall et al., 2012 [544]
Nebenwirkungen:	Gelegentliche leichte radiogene Dermatitis oder Balanitis, Förderung einer erektilen Dysfunktion in der Diskussion [359,361].

#### **4.3.5.8 Zusammenfassung**

Eine generelle Empfehlung gestaltet sich angesichts fehlender randomisierter Studien schwierig. Nach den retrospektiven Daten sind hinsichtlich der Schmerzlinderung und der Verminderung der Penisdeviation bei der Strahlentherapie beträchtliche Erfolge zu erwarten. Hierbei ist die Spontanheilungsrate bei der IPP zu berücksichtigen.

#### **4.3.5.9 Empfehlung**

**Die Radiotherapie kann bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 3b, Empfehlungsgrad C**

Item	Ausprägung	Erläuterung
Schmerz	0 = fehlend 1 = leicht 2 = leicht 3 = mäßig  4 = schwer 5 = Dauerschmerz	Während der Erektion Während des Verkehrs Nicht ausschließlich während des Verkehrs
Größe des Plaques	0 = kein Plaque 1 = 1cm 2 = 2cm 3 = 3cm 4 = 4cm 5 = 5cm oder mehr	
Deformität D = dorsal L = lateral V = ventral S = Verkürzung (Shortening)	0 = keine 1 = 15° 2 = 30° 3 = 45° 4 = 60° 5 = 75° oder mehr	
Erektion	0 = normal 1 = funktional 2 = beeinträchtigt 3 = beeinträchtigt 4 = Mangelnde Verhärtung der Eichel 5 = fehlend	Penetration möglich Penetration nicht möglich

Tabelle 15. Klassifikation der IPP nach Alth [15]

Item	Ausprägung	Erläuterung
Induration	I1 I2 I3	Knorpelig Fibrös Verkalkt
Zahl	N1 N2 N3	1 Herd 2 Herde 3 Herde
Größe	T1 T2 T3	< 1.5cm 1.5 - 3cm > 3cm
Lokalisation	D V Ll(r) C S B	Dorsal Ventral Lateral links (rechts) Corona Schaft Basis
Deviation	D1 D2 D3	< 30° 30-60° >60°
Schmerz	P- P+	Kein Schmerz Schmerz vorhanden
Penetration	PN+ PN+/- PN-	Möglich Schwierig Nicht möglich

Tabelle 16. Klassifikation der IPP nach Kelami [410]

## 4.4 Weitere benigne Erkrankungen

### 4.4.1 Strahlentherapie von Heterotopen Ossifikationen

#### 4.4.1.1 Definition

Unter heterotopen Ossifikationen (HO) versteht man in verschiedenen klinischen Varianten auftretende Knochenneubildungen im Weichteilgewebe außerhalb des originären Skelettsystems [82].

#### 4.4.1.2 Epidemiologie

HO lassen sich drei Hauptgruppen unterscheiden [83]:

- traumatische HO
- nicht traumatische HO
- neurologische HO

Die Inzidenz der traumatisch (Unfall oder Operation) bedingten HO ist am höchsten, nach Azetabulumfraktur liegt sie bei 25% [246], nach endoprothetischen Hüftgelenkersatz (TEP) je nach Risikoprofil zwischen 16-90% [77,662], nach Fraktur des Ellenbogengelenkes bei 50% [110,356]. Die Inzidenz von HO nach Kniegelenksdislokation wird in der Literatur mit 26% angegeben [753].

HO nach Verbrennungen sind selten und treten meist erst nach Verbrennungen von mindestens 20% der Körperoberfläche in gelenknahen Weichteilstrukturen, besonders in Ellbogennähe auf, ihre Inzidenz liegt bei 0,15-3% [119,647].

HO treten bei bis zu 20% der Patienten mit traumatisch bedingter Querschnittslähmung auf [43, 678].

#### 4.4.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie ist nicht gänzlich geklärt, wobei davon ausgegangen wird, dass ein inflammatorischer Reiz wie z.B. durch ein Knochentrauma zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren führt, die eine Differenzierung von mesenchymalen undifferenzierten Stammzellen zu Osteoblasten bedingen [31,854].

Hauptrisikofaktor ist die bereits bestehende ipsi - oder kontralaterale HO [147]. Als weitere Risikofaktoren werden individuelle Faktoren, wie z. B. Alter und prädisponierende Erkrankungen wie z. B. die chronische Polyarthritits diskutiert [685].

#### 4.4.1.4 Diagnostik

HO können auf Röntgenbildern frühestens zwei Wochen nach Trauma nachgewiesen werden. Dabei wird zur Beschreibung der HO nach TEP in der Röntgenaufnahme am häufigsten die Klassifikation

nach Brooker [95] verwendet, bei der jedoch nur Grad III° und IV° mit Bewegungseinschränkung klinisch relevant sind [35].

#### 4.4.1.5 Therapieoptionen

Bis auf eine Resektion gibt es keine kausale Therapie einer bereits existenten HO.

Eine prä- oder postoperative Radiotherapie (RT) der Hüftregion ist eine effektive Behandlungsmodalität zur Reduktion des Auftretens einer HO nach TEP. Die RT zeigt sich am wirksamsten bei Behandlung in einem Zeitfenster innerhalb von bis zu 4 Stunden vor Operation (OP) und bis zu 72 Stunden nach OP [443,591,720]. Bei hohem Risiko ist die postoperative fraktionierte Therapie der präoperativen RT überlegen [711]. Erfahrungen bezüglich einer Re-RT nach TEP sind selten, zeigten sich jedoch auch als effektiv [486].

Bei weiteren gelenknahen Frakturen ist eine Ossifikationsprophylaxe ebenfalls erfolgreich [592].

Die alleinige Gabe von NSAID über mindestens 3-6 Wochen postoperativ zeigt sich bei Patienten als wirksam [106,217,420].

#### 4.4.1.6 Spezieller Stellenwert der Radiotherapie

Bei Patienten mit Risikofaktoren kann mit einer postoperativen RT die HO-Rate von 90% auf unter 10% reduziert werden [720].

##### *Dosiskonzept/RT-Technik*

Eine Einzeldosis von 7-8 Gy ist effizient [86,295,442], bei hohem Risiko wird eine postoperative fraktionierte Therapie mit 5x3,5 Gy empfohlen [711].

Die Bestrahlung bei z. B. TEP des Hüftgelenkes wird nach Simulation mit einem Linearbeschleuniger (> 6 MV Photonen) in Gegenfeldtechnik durchgeführt. Das Behandlungsfeld umfasst die typischen Lokalisationen von HO [241], Risikostrukturen im Becken sollten ausgeblockt werden [441]. Andere Regionen sollten analog behandelt werden.

#### 4.4.1.7 Zusammenfassung

Bei allen Patienten mit TEP sowie Entfernung von HO sollte eine prophylaktische Therapie mit NSAID oder RT erfolgen. Die RT sollte dabei innerhalb des Zeitfensters von bis zu 4 Stunden vor OP oder bis zu 72 Stunden nach OP appliziert werden. Es sollte eine Einzeldosis von 7-8 Gy, bei hohem Risiko eine postoperative fraktionierte RT mit 5x3,5 Gy erfolgen.

#### 4.4.1.8 Empfehlung

***Patienten mit TEP sowie Entfernung von HO***  
**Die Radiotherapie soll durchgeführt werden.**  
**Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A**

***Weitere gelenknahe Frakturen***  
**Die Radiotherapie sollte durchgeführt werden.**  
**Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B**

## 4.4.2 Strahlentherapie bei der Endokrinen Orbitopathie (EO) (Update 2018)

### 4.4.2.1 Definition

Die endokrine Orbitopathie (EO) ist eine schilddrüsenassoziierte Autoimmunerkrankung. Der genaue Pathomechanismus der Erkrankung ist bislang nicht bekannt, wobei man heute davon ausgeht, dass die von den Patienten gebildeten Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren im Bindegewebe der Augenmuskeln die Ursache der Erkrankung bilden.

### 4.4.2.2 Epidemiologie (Inzidenz, Alters-, Geschlechtsverteilung, Besonderheiten)

Die EO kommt bei 10% aller Schilddrüsenerkrankten vor und tritt in bis zu über 90% der Fälle zeitgleich im Rahmen eines Morbus Basedow, dabei zu 60% in Verbindung mit einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) auf. Für die Häufigkeit des Morbus Basedow in Deutschland gibt es allerdings keine genauen Angaben. In Gebieten mit ausreichender Jodversorgung wird diese bei Frauen mit 2 bis 3% und bei Männern mit ungefähr einem Zehntel davon angegeben. Die jährliche Neuerkrankungsrate des Morbus Basedow liegt bei 1 pro 1.000 Einwohner.

### 4.4.2.3 Ätiologie & Pathogenese (ICD, Histologische Deskription, Stadieneinteilung)

Das Auftreten einer EO ist die Folge von komplexen Autoimmunprozessen, die durch B- und T-Lymphozyten ausgelöst werden und mit einer vermehrten Bildung von Antikörpern (Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörpern, TRAK) einhergehen. Es gibt Hinweise darauf, dass TRAK mit stimulierenden Eigenschaften (thyroid stimulating antibodies, TSAb) die Ausbildung einer EO besonders begünstigen, der genaue Mechanismus ist jedoch bislang nicht bekannt. Auch andere Rezeptor-Antikörper (z.B. die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren) könnten eine Rolle spielen [105,238,341,588,606,810].

Fibroblasten im retrobulbären Gewebe reagieren besonders stark auf entzündungsartige Reize, insbesondere auf eine Stimulation spezieller Antigene, so genannter CD40-Proteine, was zur Bildung neuer Fettzellen führt [388]. Ebenfalls begünstigend wirken eine genetische Vorbelastung sowie Tabakkonsum [48,734].

Die so ausgelöste immunologische Entzündung führt in der Augenhöhle zum Anschwellen des Muskel-, Fett- und Bindegewebes, verbreitert den Abstand zwischen Orbitawand und Augapfel und führt dadurch sowohl zu einem Exophthalmus, als auch zu einem Elastizitätsverlust der Augenmuskeln mit Bewegungseinschränkungen und Doppelbildern. Ursache für diesen Prozess sind eine lymphozytäre Infiltration des Gewebes sowie eine Zunahme der Fibroblasten. Darüber hinaus kommt es zur Kollagenvermehrung bei gleichzeitiger Zunahme weiterer eingelagerter Glykosaminoglykane und einer übermäßigen Ansammlung von Wasser im Gewebe [391]. Eine typische Erscheinung der Augenmuskeln und seltener auch des Sehnerven ist zudem eine Lipomatose [305,452].

### 4.4.2.4 Diagnostik & Differentialdiagnostik (Bildgebung, Labor, Klinik, Klassifikation)

Die Diagnose wird primär klinisch gestellt. Im klassischen Fall tritt der Exophthalmus als Teil der sogenannten Merseburger Trias zusammen mit Schilddrüsenvergrößerung und Tachykardie im Rahmen eines Morbus Basedow auf [269,270].

Weitere diagnostische Maßnahmen dienen primär der Erfassung des Schwere- und Aktivitätsgrades der Krankheit, sowie drohender Komplikationen. Insbesondere zur Abschätzung der entzündlichen Aktivität eignet sich die Untersuchung mittels MRT [549].

Differentialdiagnostisch ist mittels verschiedener bildgebender Verfahren (Computertomographie, MRT) neben einem hinter dem Auge gelegenen Tumor auch das Krankheitsbild einer okulären Myositis auszuschließen [247,278,279,334,398,564,730]. Nur schwer abzugrenzen von der EO sind die, bisher weitgehend unverstandene, Idiopathic orbital inflammation und die isolierte immunogene Orbitopathie. Beide sind letztlich Ausschlussdiagnosen bei fehlendem Nachweis endokriner Beteiligung [198,340].

Zur Klassifikation von Krankheitsverlauf und -stadium gibt es verschiedene Schemata, von denen sich jedoch bislang keines endgültig als Standard etabliert hat [17]. Seit 1969 findet das sogenannte NOSPECS-Schema Anwendung, eine Klassifizierung der American Thyroid Association [796]. Die Buchstabenfolge ist eine spezielle Abkürzung für die englischen Bezeichnungen der abgefragten Symptome. Es ist auch unter dem Namen Werner-Klassifizierung bekannt [827,828]. Innerhalb dieser Klassifizierung erfolgt eine weitere Einteilung nach den Schweregraden 0, A, B und C, mit denen ein bestimmter Punktwert ermittelt werden kann. Zusammen mit einem weiteren Parameter für die Krankheitsaktivität, dem so genannten CAS-Score (nach Mourits), wird so der gesamte Krankheitsverlauf bewertet.

Als eine Erweiterung des NOSPECS-Schemas hat sich die sogenannte LEMO-Klassifikation etabliert, die eine sinnvollere und praktikablere Einteilung beinhalten soll und 1991 erstmals von Boergen und Pickardt vorgeschlagen wurde. Hierbei handelt es sich um eine sogenannte Facettenklassifikation. Die Einteilung erfolgt dabei jeweils mit dem vorangestellten Buchstaben und einer folgenden Ziffer. L1E2M0O2 steht beispielsweise für „nur Lidödem, Bindehautreizung morgens, fehlende Muskelveränderungen und periphere Gesichtsfelddefekte“.

Diese Schemata sind vor und während der Behandlung eine wichtige Hilfe, das Fortschreiten oder auch eine therapiebedingte Besserung des Krankheitsbildes sinnvoll abschätzen zu können. Ergänzend geben sie eine klare Übersicht über die Wertigkeit wichtiger Symptome.

#### **4.4.2.5 Therapiemöglichkeiten allgemein (Übersicht über sämtliche Optionen)**

Eine kausale Therapie ist bislang nicht bekannt [145]. Es ist jedoch in vielen Fällen möglich, die Symptome zu behandeln [283,368,387,404,413,453,537,835]. Cortisonpräparate gelten dabei als Mittel der ersten Wahl. In Fällen, in denen ihre Wirkung nicht zufriedenstellend ist, können ergänzende Maßnahmen ergriffen werden (lokale Bestrahlung, Cyclosporin), deren Einsatz jedoch wegen noch ausstehender wissenschaftlicher Studien nicht evidenzbasiert erfolgt [187,188].

*Als weitere konservative Behandlungsoptionen stehen bei leichten Formen, die lediglich mit Trockenheit der Augen oder geringen konjunktivalen Reizzuständen einhergehen, eine lokale Behandlung mit Tränenersatzmitteln oder Salben zur Verfügung.*

Als experimentelle Verfahren gelten Biologika, insbesondere der Wirkstoff Rituximab.

Chirurgische Eingriffe werden erst in der inaktiven, chronisch-fibrotischen Phase der Krankheit durchgeführt und nachdem für einen Zeitraum von wenigsten sechs Monaten ein konstanter Befund bestanden hat. Die Reihenfolge der Maßnahmen, nach der zuerst die Orbita, dann die äußeren

Augenmuskeln und zum Schluss die Augenlider operativ behandelt werden, ist einzuhalten. Zwischen den einzelnen Operationen sollten jeweils einige Monate liegen [80,189,620].

Das Ansprechen auf die verschiedenen Therapieverfahren unter Berücksichtigung der Symptombdauer und der Stadien in der Literatur ist in Tabelle 17 dargestellt.

#### **4.4.2.6 Strahlentherapie speziell (spezielle Indikationsstellung und Rationale)**

Der klinische Einsatz der Radiotherapie bei der EO wird derzeit kontrovers diskutiert. Die Strahlentherapie wird in Deutschland als Therapieoption vor allem in den mittleren Erkrankungsklassen (2-5 nach NOSPECS), insbesondere bei manifesten Augenmuskelfunktionsstörungen, eingesetzt [20,46,47,91,226,581]. Ungefähr 65 - 75% der Patienten mit EO zeigen nach der Radiotherapie ein gutes bis sehr gutes Ansprechen [201,227,445,593,798]. Zu den Ansprechraten und Erfolgskriterien siehe auch Tabelle 18. Es soll dabei sowohl der anti-inflammatorische als auch der anti-proliferative Effekt der Radiotherapie genutzt werden, um eine zeitliche Verkürzung der Entzündungsphase mit Verhinderung späterer Komplikationen wie z.B. einer Sehnervkompression mit Visusverlust oder einer Fixation der Augenmuskeln in Fehlstellung zu erreichen [166,186,502]. Vor Beginn der Bestrahlung sollte eine euthyreote Stoffwechsellage vorliegen. Die Orbita-Bestrahlung in Kombination mit einer Steroidanwendung verbessert signifikant die Bulbusmotilität durch Reduktion des extrabulbären Volumens bei Patienten mit aktiver EO [572]. Eine Bestrahlung der Orbita vor chirurgischer Orbita-Dekompression kann das postoperative Ergebnis verbessern in Form von einer geringeren postoperativen Zunahme des extrabulbären Muskelvolumens und einer erniedrigten Induktion der postoperativen Diplopie [425].

##### *Dosiskonzept / RT-Technik*

Die Radiotherapie der EO wird am Linearbeschleuniger mit 4 - 6 MV Photonen durchgeführt. Nach Anpassung einer individuellen Maskenfixation und der Durchführung einer Bestrahlungsplanungs-Computertomographie wird das klinische (CTV) und planerische Zielvolumen (PTV) definiert: Das Zielvolumen erfasst immer den gesamten Orbita-Strahltrichter, d.h. dorsal beginnend vom ZINNschen Ring an der Orbitaspitze, die hinteren zwei Drittel des Bulbus erfassend bis 6 mm hinter dem Limbus Corneae, d.h. bis zum Ansatz der extraokulären Augenmuskeln. Die Distanz zwischen Korneaoberfläche und Linsenrückfläche beträgt beim Normalkollektiv etwa 8 mm. Vergleicht man die konventionelle und die virtuelle Simulation bei der Retrobulbärbestrahlung, so bestätigt sich meist, daß man sich im Alltag gut auch am äußeren Lidwinkel bei der Einstellung der seitlichen Felder orientieren kann. Außerdem kann man sich auch am Limbus corneae orientieren. Der laterale knöcherne Kanthus ist dagegen als Orientierung für die ventrale Feldgrenze ungeeignet. CT-anatomisch sind bei der Planung bestimmte Größenverhältnisse zu beachten [268,347,375,401,732,743].

Nach Durchführung der 3D-Bestrahlungsplanung weisen die Bestrahlungsfelder häufig eine Mindestgröße von ca. 5 x 5 cm bzw. 6 x 5 cm auf, um eine ausreichende Dosisauslastung im gesamten Zielvolumen zu erreichen. Meistens werden dann seitlich opponierende Felder mit Divergenzausgleich eingesetzt, um die Linsen optimal zu schonen. Weitere Bestrahlungstechniken sind zum einen die Halbfeld-Technik mit Mittelblock, die einen Divergenzausgleich überflüssig macht, zum anderen die Rotationstechnik und die explizite Linsenschonung mittels zentraler Abschirmblöcke [245,265,296,485,501,537,577,639,791,838].

Allgemeine Empfehlungen zur Dosierung oder Fraktionierung einer Radiotherapie der EO existieren nicht. Gemäß einer repräsentativen nationalen Umfrage der AG „gutartige Erkrankungen“ der DEGRO führen die meisten strahlentherapeutischen Institutionen in Deutschland eine Radiotherapie der EO



durch und benutzen dazu eine Gesamtreferenzdosis (GRD) von 16 - 20 Gy und Einzeldosen von 2 Gy in 5 Fraktionen pro Woche. Es ist aber bis heute unklar, ob nicht auch wesentlich niedrigere Dosen isoeffektiv sind – je nach dem in welchem Stadium sich die Erkrankung befindet. Niedrigere Gesamtdosen könnten das potentielle Risiko für eine radiogene Tumorinduktion weiter vermindern [85,428,454,525,566,604,615,618,744,783,797].

Kahaly et al. führten eine randomisierte dreiarmlige Studie bei insgesamt 65 Patienten durch, die eine moderate EO in den Klassen 2 - 5 nach NOSPECS aufwiesen. Alle Patienten der Gruppe A erhielten 20 Fraktionen mit je 1 Gy, 1 x wöchentlich bis zu einer GRD von 20 Gy (lange Therapiezeit, niedrige Einzeldosis, hohe Gesamtdosis). Alle Patienten der Gruppe B erhielten 10 Fraktionen mit je 1 Gy, 5 x wöchentlich bis zu einer GRD von 10 Gy (mittlere Therapiezeit, niedrige Einzeldosis, mittlere Gesamtdosis). Alle Patienten der Gruppe C wurden mit einer GRD von 20 Gy und Einzeldosen von 2 Gy in 5 Fraktionen pro Woche bestrahlt (kurze Therapiezeit, hohe Einzeldosis, hohe GRD). Die Patienten aller drei Gruppen zeigten vergleichbare Ansprechraten im Hinblick auf die Besserung der ophthalmologischen Symptome und Veränderungen in der MRT. Allerdings war die Gruppe A hinsichtlich der Rückbildung der beklagten Weichgewebsschwellung und Augenmotilitätseinschränkung denen der Gruppe B und C deutlich überlegen [389,390].

In einer weiteren randomisierten Studie zur Niedrigdosis-Radiotherapie wurde zwischen einer Radiotherapie mit 8 Fraktionen zu je 0,3 Gy, 5-mal wöchentlich bis zu einer GRD von 2,4 Gy (n=43 Patienten) und einer Standardbehandlung mit 8 x 2 Gy in konventioneller Fraktionierung bis zu einer GRD von 16 Gy (n=43 Patienten) verglichen. Beide Therapiearme waren hinsichtlich der klinischen Ergebnisse isoeffektiv.

Gorman et al. führten eine doppelblind randomisierte Studie durch, in der am gleichen Patienten ein Auge mit Standardtherapie von 20 Gy in Einzeldosen von 2 Gy in 5 Fraktionen pro Woche behandelt wurde, während das andere Auge nur eine Scheinbestrahlung erhielt. Die Effektivität beider Modalitäten war dabei gleich. Allerdings hatte das scheinbestrahlte Auge tatsächlich infolge eines nicht zu vernachlässigenden Streustrahlenanteils (ca. 0,4 Gy pro Fraktion im Orbitatrichter) eine „Niedrigdosisradiotherapie“ erhalten [259].

#### **4.4.2.7 Zusammenfassung**

Alle genannten Publikationen machen allerdings keine Angaben über den Zeitpunkt der Radiotherapie bezogen auf die aktuelle Erkrankungsphase der EO. Eine Niedrigdosistherapie scheint wohl eher in der frühen entzündlichen Phase der EO wirksam zu sein [708,768]. Mit fortschreitender Erkrankung müssen dagegen höhere Dosen eingesetzt werden, um die gleiche Effektivität zu erreichen, möglicherweise weil hier das Target die Bindegewebszellen bei zunehmender Fibrosierung der Weichteile sind [675,727].

Die perkutane Radiotherapie kann auch mit einer systemischen Gabe von Glukokortikoiden kombiniert werden [45,503,631,752,832]. Diese kombinierte Therapie wird zumeist bei den schweren Verlaufsformen eingesetzt. In einer randomisierten Studie war die Wirksamkeit einer Bestrahlung der Orbita kombiniert mit systemischen Kortikosteroiden gegenüber einer alleinigen Therapie mit Kortikosteroiden untersucht worden. Die kombinierte Therapie war dabei der Monotherapie klar überlegen.

Für die Retrobulbärbestrahlung sind seitlich-opponierende Gegenfelder unter Gewährleistung der Linsenschonung zu nutzen.

Die Dosierung sollte unter Berücksichtigung der aktuellen Erkrankungsphase erfolgen:

In der frühen entzündlichen Phase kann eine Einzeldosis von 0,3-2,0 Gy zum Einsatz kommen mit 8 Fraktionen und täglicher Bestrahlung, Gesamtdosis 2,4-16 Gy. Bei fortgeschrittener Erkrankung sollte die Einzeldosis 2,0 Gy betragen mit 8 -10 Fraktionen und täglicher Bestrahlung, Gesamtdosis 16-20 Gy.

Bei ausgeprägter ophthalmologischer Symptomatik kann möglicherweise das Therapieansprechen verbessert werden durch eine Absenkung der Einzeldosis auf 1 Gy und Verlängerung des Therapiezeitraumes durch nur 1x wöchentliche Bestrahlung.

#### **4.4.2.8 Empfehlung**

**Die antiproliferative perkutane Radiotherapie der Endokrinen Orbitopathie sollte bei manifesten Augenmuskelfunktionsstörungen durchgeführt werden.**

**Evidenzlevel 2, Empfehlungsgrad B**

Studie	Pat (n)	Symptom-dauer	Kat. 2 S (%)	Kat. 3 P (%)	Kat. 4 (%)	Kat. 5 C (%)	Kat. 6 S (%)	Response (%)	Zusatz-therapie
Bartalena et al., 1983 [45]	36 12	2,25 Jahre (0,25-15)	97 100	56 45	93 56	-- --	100	72 25	CS + RT 100%; nur CS; Augen-Op 3%
Esser et al. 1995 [188]	155	0,8 Jahre	2/3 Pat. (67%)	p < 0.001 (55%)	p < 0.01 (55%)	--	--	--	137 CS - RT nur 18 RT
Friedrich et al., 1997 [226]	106 142	0,8 Jahre (0,4-4)	56 79	62 56	70 70	-- --	-- --	78 (26Gy) 80 (13Gy)	106 nur RT; 142 CS + RT; Augen-OP 3%
Hurbli et al., 1985 [347]	62	0,6 Jahre (0,1-1,5)	--	23	74	23	57	56	CS + RT > 23%; Augen-Op 34%
Konishi et al., 1986 [445]	17	1,75 Jahre (0,2-8)	( 6Pat.)	( 5 Pat)	( 8 Pat)	( 2 Pat)	( 4 Pat)	59	RT - CS 18%
Lloyd et al., 1992 [485]	36	--	(22 Pat)	(14 Pat)	(15 Pat)	( 3 Pat)	--	92 (*)	--
Olivotto et al., 1985 [577]	28	0,75 Jahre (0,2- 5)	93	26	43	85	100	68	CS + RT 18%; Augen Op 50%
Van Ouwerkerk et al., 1985 [798]	24	1,0 Jahre (0,25-3)	100	(11 Pat)	78	--	--	--	CS + RT 75%
Palmer et al., 1987 [593]	29	0,9 Jahre (0,2-10)	78	52	24	--	67	48	CS + RT 34%; Augen-Op 45%
Petersen / Kriss et al., 1989/1990 [615,454]	311	0,9 Jahre	80	51	56	71	65	--	CS + RT 32%; Augen-Op 29%
Pigeon et al., 1987 [620]	21	1,0 Jahre ( 0-5)	76	47	32	62	--	57	CS + RT 67%;
Prummel et al., 1993 [631]	28 28	-- --	64 38	-- --	43 85	-- --	-- --	50 46	nur CS CS + RT
Ravin et al., 1975 [639]	37	--	„viele“	32	> 11	--	89	--	CS + RT > 18%; Augen-Op >6%
Sandler et al., 1989 [675]	35	0,7 Jahre (0,1-5,8)	--	--	--	--	78	71	CS + RT 80%; Augen-Op 40%

Staar et al., 1997 [752]	225	0,7 Jahre (0,2-3)	80	64	69	--	--	68	CS + RT 100% Augen-Op 29%
Teng et al., 1980 [768]	20	5,8 Jahre (0,9-25)	( 9 Pat.)	25	( 1 Pat.)	--	--	35	CS + RT 25%
Wiersinga et al., 1988 [832]	39	1,75 Jahre (0,4-27)	--	--	--	--	--	64	CS + RT 5%
Wilson et al., 1995 [838]	33	--	85	--	54	--	--	--	nur RT
Seegenschmiedt et al., 1998 [708]	60	1,5 Jahre (0,5-20)	50 / 60 83%	39 / 56 70%	37 / 54 69%	13 / 15 87%	8 / 17 47%		nur RT; Augen-OP: 8%

*Pat = Patienten; CS = Corticosteroid-Therapie; RT = Radiotherapie; Augen-Op = Augenoperation (Dekompression oder Lidkorrektur)*

Tabelle 17. Therapieansprechen bezogen auf Symptome / Stadien bei der Endokrinen Orbitopathie - Literaturübersicht

Studie	Jahr	Anzahl (N)	Dosis (Gy)	RT-Art	Ansprechrate (%)	Definition der Erfolgskriterien
<b>I. Gesamtdosis &lt; 20Gy</b>						
Esser et al. [187]	1988	30	10	C	7 - 40 82	„Besserung einzelner Symptome“; „keine Progredienz“
Esser et al. [188]	1995	155	12	K, L	--	Mehrere objektive ophthalmologische Kriterien und „Besserung einzelner Symptome“ nach etablierten Scores
Feyerabend [201]	1989	15	2,5 - 20	K	67	„Besserung klinischer Symptomatik“
Friedrich [226]	1997	142	13	K	80	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“
Fritsch et al. [227]	1981	83	16	B, K	30	30% „gebessert“, 70% „unverändert“
Grauthoff et al. [265]	1980	10	≤ 10	K	100	„sehr guter Erfolg“
Heinze et al. [296]	1974	40	8 - 12	B	50 - 68	„Besserung einzelner Symptome“
Horster et al. [341]	1983	21	< 20	R	80	„keine Progredienz“
Hurbli et al. [347]	1985	62	10,5 - 20	K, L, R	56	„Besserung einzelner Symptome“
Pfluger et al. [618]	1990	37	10 / 16	L	97	„keine Progredienz“
Staar et al. [752]	1997	225	16 - 19,2	L	68	„Besserung der meisten Symptome“
Uhlenbrock et al. [791]	1984	56	3 - 10	R	62	„allgemeine klinische Besserung“
Wildmeister [835]	1972	36	2,5	R	45	„allgemeine klinische Besserung“
<b>II. Gesamtdosis RT ≥ 20Gy</b>						
Bartalena et al. [46]	1988	36	20	K, L	72	33% „sehr gutes“, 39% „gutes Ansprechen“
Donaldson et al. [166]	1973	23	20	L	65	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“
Friedrich [226]	1997	106	26	K, L	78	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“
Kriss et al. [453,454]	1983/ 1989	80	20	L	67	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“
Lloyd et al. [485]	1992	36	20	L	92	„keine Progredienz“

Marcocci et al. 1987 [503]	30	20	K	60	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“
Marcocci et al. 1991 [501]	44	20	K, L	25 / 55	„sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“; „minimales Ansprechen“
Olivotto et al. [577] 1985	28	20	L	68	„gutes Ansprechen“
Petersen et al. [615] 1990	311	20 / 30	L	90	„keine Progredienz“
Sandler et al. [675] 1989	35	20	--	71	„keine Progredienz“
Seegenschmiedt et al. [727,708] 1995/1998	60	20	L	80	subjektive Angaben der Patienten: „sehr gutes“ und „gutes Ansprechen“ und quantitative Scores ( ATA-, Stanford Score, OI nach Grußendorf)

Legende: Gy = Gray; ED / GD = Einzeldosis / Gesamtdosis; B = Betatron; C = Telecäsium; K = Telekobalt; L = Linearbeschleuniger; R = Konventionelle Röntgenbestrahlung

Tabelle 18. Resultate und Erfolgskriterien bei der Radiotherapie der Endokrinen Orbitopathie

### 4.4.3 Bestrahlung von gutartigen, postoperativ erworbenen sowie durch maligne Grunderkrankungen bedingte Lymphfisteln (Update 2018)

#### 4.4.3.1 Definition

Lymphfistel ist die Bezeichnung für die Öffnung eines Lymphgefäßes, entweder zur Körperoberfläche (externe L.) oder ins Gewebe (interne L.). Ein Tumor oder ein iatrogenes Eingriff können hierbei präformierend wirken. Über diese Öffnung wird Lymphflüssigkeit abgesondert, deren Volumen in der warmen Jahreszeit bis zu 3 Liter pro Tag betragen kann. Über die Fistel können Keime und Bakterien in den Körper eindringen, wodurch ein Erysipel (bakterielle Infektion der Lymphwege) entstehen kann. Verletzung des Ductus thoracicus können zu einem Chylothorax führen. Entleert sich die Lymphfistel nicht zur Körperoberfläche, so kann es zum Beispiel zu einem Chyloperitoneum führen [697]. Das oberste Therapieziel ist die Schließung des Fistelgangs, um Folgen wie Hypoproteinämie, Immunschwäche, Stoffwechselstörungen oder Exsikkose zu reduzieren oder zu vermeiden.

#### 4.4.3.2 Epidemiologie

Lymphfisteln treten meist als Komplikation nach operativen Eingriffen in Körperregionen mit vielen Lymphbahnen auf. Ihre Häufigkeit schwankt je nach Region und Umfang des operativen Eingriffs zwischen 0,5 – 5,2%. Die Inzidenz von Lymphfisteln bei vertebralchirurgischen Ersteingriffen sank von 1985-1997 aufgrund von verbesserten Operationstechniken und zunehmender Routine der Chirurgen um die Hälfte (1985-1991: 5,2%; 1992-1997: 2,6%) [853]. Auch Pfister stellte eine Inzidenz von 2% nach gefäßchirurgischen Eingriffen fest [617]. 1991 beschrieben Kalman et al. die umfassendste Reihe von Patienten mit postoperativen lymphatischen Fisteln nach infrainguinalem Wiederaufbau, wonach Lymphfisteln mit einer Inzidenz von 1,1% auftreten [393]. Nach rekonstruktiven Eingriffen berichteten kleinere Serien eine Inzidenz von 0,8-6,4%. Kleinere Serien berichteten eine Inzidenz von 0,8-6,4% nach rekonstruktiven Eingriffen. Nach Schilddrüsenoperationen beträgt die Inzidenz von Lymphfisteln 0,5 % [489]. Zur Altersepidemiologie sowie zu der Relation zwischen männlichen und weiblichen Patienten sind keine Literaturdaten vorhanden.

#### 4.4.3.3 Ätiologie & Pathogenese

Zu den Ursachen einer postoperativen Lymphfistel gehören ein Versäumnis, die verletzte Lymphgefäße zu ligieren, sowie eine nicht akkurate Wundnaht. Des Weiteren können Re-Operationen, der Einsatz von Vaskulärkanalprothesen oder eine übermäßige postoperative Mobilisation zur Bildung einer Lymphfistel beitragen. Es wurde diskutiert, ob ein Diabetes mellitus oder ein erhöhter BMI das Auftreten einer Lymphfistel erhöhen kann. Nach einigen Autoren zählt ein BMI über 30 zu den Risikofaktoren einer postoperativen Lymphfistelbildung [533]. Eine lymphatische Leckage tritt häufig durch das Durchtrennen eines Lymphgefäßes auf. Wenn sich die Lymphflüssigkeit z. B. in der Leiste ansammelt, kann es dort zu Wundinfektionen oder zur Lymphozelenbildung kommen. Schlecht heilende Wunden, Überdruck im Wundgebiet (Operationsbereich) oder ein fortschreitender gutartiger Tumor werden als pathogenetische Ursachen genannt.

#### 4.4.3.4 Diagnostik & Differentialdiagnostik, sowie spezielle Untersuchungen

Das Leitsymptom einer Lymphfistel ist die Sezernierung einer klaren gelben Flüssigkeit. Laborchemisch kann mittels Bestimmung von Gesamteiweiß, Albumin und Triglyzeriden bestätigt werden, dass es sich um Lymphflüssigkeit handelt [823,824]. Des Weiteren kann eine Rötung, ein lokales Druckgefühl oder Fieber ein Indiz für eine Lymphfistel sein.

Anhand einer sonographischen Untersuchung kann das Fistelreservoir beurteilt werden. Dieses Verfahren kommt auch im täglichen Scoring zum Einsatz. Eine Asservierung der Lymphflüssigkeit zur Bestimmung von Blutbild und vor allem des LDH-Wertes ist angezeigt.

Eine Computertomographie wird standardisiert durchgeführt. Dabei wird das Kontrastmittel (Lipiodol) in den kutanen Lymphfisteleingang injiziert, um dessen Verlauf und Ursprung darzustellen. Zur Defektlokalisierung bei bekannter oder vermuteter Lymphfistel ist eine detaillierte Darstellung von Lymphgefäßen unverzichtbar. Hierbei ist die direkte Lymphographie den anderen bildgebenden Verfahren überlegen. Sie ist allerdings sehr aufwendig und kommt gegenwärtig nicht regelmäßig zu Anwendung.

Neben der diagnostischen Anwendung wird die Lymphographie auch als therapeutische Maßnahme eingesetzt. In einer Serie von 9 Patienten [davon mit Lymphfistel (n=2), Chylothorax (n=5) und Chyloascites (n=2)] wurde ein Fistelverschluss durch das verwendete Kontrastmittel bei 8 Patienten (89%) registriert, so dass eine weitere Therapie nicht mehr indiziert war [823,824]. Auch Alejandro-Lafont et al. stellten fest, dass bei 70 % der lymphographisch therapierten Patienten die Lymphfistel, Lymphozele, Chylothorax oder chyloser Aszites mittels Lipiodol zum Sistieren gebracht werden konnte [8].

Darüber hinaus stellt die Magnetresonanz-Lymphographie (MRL) ein sicheres und genaues Bildgebungsverfahren dar, um das lymphatische System bei Patienten mit Lymphzysten und lymphokutanen Fisteln umfassend zu bewerten [488].

##### *Stadien*

Zu einer Stadieneinteilung der Lymphfisteln ist keine Literatur zu finden. Es wurde bisher auch nicht standardisiert, ab welchem Sekretionsvolumen man von einer Lymphfistel spricht.

##### *Klassifikation*

Zur Klassifikation ist keine Literatur zu finden.

#### 4.4.3.5 Therapiemöglichkeiten

Eine Standardtherapie der Lymphfistel ist nicht etabliert. Empfohlen werden sowohl konservative als auch invasive Methoden [158,384]. Die erste Maßnahme bei einer stark ausgeprägten Lymphfistel ist ein straffer Wundverband der betreffenden Körperregion. Zudem ist es ratsam, die benachbarte Extremität hoch zu lagern. Bettruhe oder diätetische Maßnahmen mittels mittelkettiger Triglyzeride sind zudem sinnvoll. Alternativmethoden sind unter anderem die Applikation von Fibrinkleber [640], eine Doxycyclin-Therapie [275], eine Vacuum Assisted Closure-Therapie (V.A.C.) [637], eine Radiotherapie [506] oder ein operativer Verschluss [146].



#### 4.4.3.6 Strahlentherapie

##### *Dosiskonzept, RT-Technik:*

Es gibt nur sehr wenige Publikationen, die sich mit dem Thema Strahlentherapie von persistierenden Lymphfisteln befassen [273]. Vor 1999 wurde bei Lymphozelen und Lymphorrhoe lediglich auf die Strahlentherapie hingewiesen. Der Wirkungsmechanismus wurde bisher nicht abschließend geklärt. Eine Interaktion zwischen geschädigten Lymphozyten und Endothel, die zur Verlegung des Lumens des Gefäßes führt, wird vermutet. Neu et al. beschrieben 1999 die Strahlentherapie von Lymphfisteln sowie Lymphozelen als Alternative zu den konservativen und operativen Behandlungsmöglichkeiten. Sie stellten die Ergebnisse der Bestrahlung von 25 Lymphfisteln und vier Lymphozelen vor, welche die Effektivität der Bestrahlung auch nach einer erfolglosen konservativen Therapie zeigten [553].

Dietl et al. beschrieben 2000 die Behandlung von 28 Patienten, deren inguinale Lymphfisteln mittels Radiotherapie behandelt und das Ansprechen anhand des Sekretionsvolumens beurteilt wurde. Sie konkludierten, dass die Bestrahlung eine nebenwirkungsarme und kostengünstige Therapie darstellt. Die Forschungsgruppe stellte zudem fest, dass auch die Sklerotherapie mit Doxycyclin eine kostengünstige und effektive Behandlung bei Lymphfisteln darstellt [158]. 2005 beschrieben Mayer et al. die Bestrahlung von 17 Patienten mit Lymphfisteln und fanden, dass das Intervall zwischen Operation und Bestrahlung für den Therapieerfolg irrelevant ist, aber je kürzer es gewählt wird, desto kürzer der Krankenhausaufenthalt und desto geringer die Therapiekosten. Niedrige Einzeldosen von 0,3-0,5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von unter 3 Gy reichten aus, um das Sistieren der Lymphorrhoe zu erreichen [506].

Dennoch, die Einzeldosen in der Literatur schwanken bei der Bestrahlung von Lymphfisteln zwischen 0,3 und 3,0 Gy, die Gesamtdosen zwischen 1,0 und 15,0 Gy, in Abhängigkeit von der genutzten Strahlenqualität. Ein Ansprechen auf die Radiotherapie, definiert als Sistieren der Absonderung der Lymphflüssigkeit, wurde in 41 von 74 Fällen gezeigt (Tabelle 19). Die Daten deuten auf ein besseres Ansprechen der niedrigen Strahlendosen hin. Geringe Einzeldosen (0,3-0,5 Gy) führen gegenüber hohen Einzeldosen (3,0 Gy) zu besseren lokalen Erfolgen [506].

##### *Zielvolumendefinition, PTV, CTV, Risikoorgane, Strahlenschutz/Dosisminimierung*

Neu et al. bestrahlten 27 Patienten über ein klinisch am Gerät eingestelltes Elektronen-Stehfeld (7 MeV: n=3, 10 MeV: n=4, 12 MeV: n=11, 15 MeV: n=8 und 18 MeV: n=1) mit einem Sicherheitssaum von 4 cm. Zwei Weitere über 15 MV-Photonenfelder. Die Autoren stellten fest, dass die konventionelle Fraktionierung mit fünf Bestrahlungen pro Woche im Vergleich mit vier Bestrahlungen keine relevanten Unterschiede ergab. Rezidive traten nicht auf, genauso wie Wundheilungsstörungen oder Wundinfektionen [553]. Dietl et al. führten vor der Bestrahlung eine sonographische Morphometrie mit exakter Länge, Breite und Tiefenausdehnung der Läsion durch. Das Zielvolumen umfasste den gesamten Verlauf der Fistel bis zu ihrem Ursprung inklusive eines Sicherheitssaums von 1 cm unter Einschluss des Drainageaustritts. 100 % der Lymphfisteln wurden mit einem Orthovoltgerät (20 kV: n=1, 180 kV: n=2, 200 kV: n=8, 280 kV: n=1 und 300 kV: n=16) behandelt, da die maximale Tiefenausdehnung 4 cm nicht überschritt. Die Strahlendosis wurde mittels eines bleifolien-kollimierten Stehfeldes appliziert. Die Bestrahlung wurde ohne Nebenwirkungen gut toleriert. Die Reduktion der Sekretion korrelierte mit dem gemessenen Volumen, größere Lymphfistelvolumina zeigten nach Bestrahlung auch eine stärkere Reduktion des Sekretionsvolumens [158]. Die Patientengruppe von Mayer et al. wurden mit Photonen (8 MV: n=3), Elektronen (4-11 MeV: n=2) und Röntgenstrahlung (Orthovoltgeräte: n=12) behandelt. Das Zielvolumen umfasste die Lymphfistel inklusive eines Sicherheitssaumes von 2-3 cm [506]. Je nach Lokalisation der Lymphfistel sollte Rücksicht auf die Risikoorgane genommen werden. Aus diesem

Grunde sollte, wenn möglich, die 3D-Technik zur Anwendung kommen. Ein tägliches Scoring der Sekretionsrate durch Ablesen des Drainagesekretionsvolumens [158] oder sonographisch morphologische Beurteilung [506] ist ratsam. Spätestens beim Sistieren der Lymphsekretion aus der Fistel kann die Bestrahlung beendet werden, so dass angedachte Gesamtdosen häufig nicht appliziert werden müssen.

#### *Bewertung des Ansprechens*

Die Strahlentherapie einer Lymphfistel ist als erfolgreich zu betrachten, wenn die Absonderung der Lymphflüssigkeit vollständig sistiert. Um den Erfolg beurteilen zu können, sollten mindestens 7 Tage nach Ende der Behandlung abgewartet werden. Im Durchschnitt ist ein komplettes Ansprechen von 50-60% zu erwarten. Bei einer teilweisen Reduktion der Lymphflüssigkeitsabsonderung sollte die Bewertung des Ansprechens erst 14 Tage nach Ende der Strahlentherapie erfolgen. Körperliche Anstrengung kann den Druck in den Lymphbahnen steigern. Damit der herbeigeführte Verschluss durch den erhöhten intravasalen Druck keinen Rückgang erfährt, sollten die Patienten während und einige Tage nach der Strahlenbehandlung körperliche Anstrengung meiden.

#### **4.4.3.7 Zusammenfassung**

Die konservativen Therapien wie Druckverbände, erneute Operation, Doxycyclin-Behandlung oder VAC-Therapie werden gegenwärtig als primäre Therapieoption gewählt, obwohl die Bestrahlung von sezernierenden Lymphfisteln eine effektive, kostengünstige, nebenwirkungsarme Therapieoption darstellt. Die Bestrahlung kann außerdem nach einer vorangegangenen erfolglosen Therapie eingesetzt werden und stellt eine Alternative zur operativen Behandlung dar. Die Therapiekonzepte sollten sich auf geringe Einzeldosen stützen, die offensichtlich schnelleres Ansprechen bei gleicher Wirksamkeit versprechen. Bei großvolumigen Lymphfisteln ist die Strahlentherapie aufgrund einer wirksamen Sekretionsreduktion vorteilhafter, als der Einsatz von Fibrinkleber, der sich eher für kleinvolumige Lymphfisteln eignet.

#### **4.4.3.8 Empfehlung**

**Die Radiotherapie kann durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C**

Autor	Region	RT	ED	GD	Sistieren der Lymphsekretion
Mayer R. (2005) 17 Patienten	Vena saphena Harvesting n=7 femoropoplitealer Bypass n=3 Krampfader-Chirurgie n=2 Hüftprothesen-Chirurgie n=3 Shunt-Chirurgie n=1 Piercing n=1	Orthovolt n=12 Elektronen n=2 Photonen n=3	0,3 bis 2,0 Gy	1-12 Gy	13/17
Dietl B. (1997-2000) 28 Patienten	inguinale Lymphfisteln	Orthovolt (120-300 KV)	3x3 Gy (n=22) 2x4 Gy (n=3) 5x3 Gy (n=3)	8-15 Gy	1/28
Neu B. (1989-1998) 29 Patienten	25 Lymphfisteln ohne Angabe der Lokalisation 4 Lymphozelen, 2 davon retroperitoneal gelegen	Elektronen: 7-18 MeV (n=27) Photonen: 15 MV (n=2)	1,0 Gy	3-12 Gy	27/29

Tabelle 19. Ergebnisse der Strahlentherapie bei Lymphfisteln

## 4.4.4 Symptomatische Wirbelkörperhämangiome (Update 2018)

### 4.4.4.1 Definition

Hämangiome sind nicht-maligne Neubildungen, die sich von der endothelialen Auskleidung von Blutleitern ableiten und ubiquitär in allen Organsystemen vorkommen können [169,316,840]. Kavernöse Knochenhämangiome sind selten, ihr Anteil an allen Knochentumoren beträgt nur 0,7-1,0 % [850], davon sind 60-70 % im Bereich des Schädels und Achsenskeletts lokalisiert [316]. Wirbelkörperhämangiome (WKH) treten zumeist in der Brust- und oberen Lendenwirbelsäule auf; das Befallsmuster ist überwiegend singulär und ein konturüberschreitendes Wachstum ist möglich [213,314,316,542,607,840].

### 4.4.4.2 Epidemiologie

Wirbelkörperhämangiome sind die häufigsten Neubildungen des knöchernen Achsenskeletts. Während ältere Autopsieserien Raten inzidenteller Läsionen von 10-12% zeigten [383,633], zeigt eine neuere Reihenuntersuchung sogar Raten von 26% auf, mit einem Anteil von 7,2% multifokaler Läsionen [742]. Die Geschlechtsverteilung ist ausgewogen, ebenso der Befall innerhalb des Wirbelkörpers. Davon entwickeln jedoch nur etwa 0,9-1,2% klinisch relevante Symptome, die eine Behandlung erfordern [313,314,607]. WKH treten häufiger jenseits der 4. Lebensdekade auf [316], bei symptomatischen Fällen ist das Durchschnittsalter höher [742].

### 4.4.4.3 Ätiologie und Pathogenese

Hämangiome sind Hämatomate eines dysontogenetischen pathogenetischen Ursprungs, die vermutlich auf dem Boden embryonal versprengten, mesenchymalen Gewebe entstehen [213,607]. Histologisch finden sich dünnwandige ekstatische Gefäße, die Thromben oder Hämosiderin enthalten und die in hypertrophierte Knochenbälkchen und Fettgewebe eingebettet sind [54,169,213,285,607]. Nach morphologischen Kriterien werden kavernöse WKH, kapillare WKH sowie Mischformen beider Typen unterschieden [169,316,556,633].

Klinisch relevante Symptome sind die Folge einer epi- oder intraspinalen Expansion der ekatischen Blutleiter und definitionsgemäß nicht durch eine mitotische Aktivität bedingt. Pathologische Frakturen, extradurale Blutungen oder eine Ischämie des Myelons können die Symptome aggravieren [213,316]. Etwa 10% der symptomatischen Fälle treten prämenstruell oder während der Gravidität auf. Ursachen sind die Drucksteigerung in der unteren Hohlvene durch den Fetus oder auch die Zunahme des Plasmavolumens in einer Spannweite von 20-100%.

### 4.4.4.4 Diagnostik, Differentialdiagnose

Die Diagnose wird zumeist anhand der Klinik und dem radiologischen Erscheinungsbildes gestellt, da Biopsien mit einem gesteigerten Blutungsrisiko einhergehen [26]. Typische konventionell radiologische Zeichen sind eine vertikale Streifung, eine honigwabenähnliche Auflockerung der Wirbelkörperinnenstruktur oder Auftreibung des Wirbelkörpers bis hin zum Verlust der konkaven Außenkontur („Ballooning“), vorwiegend bei symptomatischen Läsionen [33,248,316,607]. Für den Nachweis dieser Zeichen muss jedoch mindestens ein Drittel des Wirbelkörpers durchsetzt sein, so dass sie nur bei etwa 60% der Fälle zuverlässig nachweisbar sind, was zur Diagnosesicherung und Therapieplanung den ergänzenden Einsatz von Schnittbildverfahren unverzichtbar macht. Die

Computertomographie (CT) ist das optimale Verfahren zur Bewertung der Stabilität; typischerweise finden sich transversale Anschnitte der hypertrophierten Knochenbälkchen, die von den erweiterten Blutleitern geminderter Dichte umgeben sind („Brombeer-Aspekt“, „polka-dot-appearance“) [607]. In Ergänzung kann mittels der MRT die Weite des Spinalkanals und die Weichteilbeteiligung konturüberschreitender Befunde besser beurteilt werden. In den T2-gewichteten Sequenzen finden sich bei den symptomatischen WKH aufgrund der gesteigerten Vaskularisierung typischerweise angehobene Signalintensitäten [54,87,607].

Das Spektrum der möglichen Differentialdiagnosen schließt alle benignen und malignen spinalen Prozesse, wie auch Systemerkrankungen des Stützapparates ein (Knochenmetastasen maligner Tumoren, gutartige Neubildungen, wie zum Beispiel aneurysmatische Knochenzysten, Angiome oder Meningeome, M. Paget) [169].

#### 4.4.4.5 Therapieoptionen (allgemein)

Die Einleitung therapeutischer Maßnahmen erfolgt symptomadaptiert anhand einer klinischen Stadieneinteilung (Tabelle 20) [314,316].

Bei inzidentellen, asymptomatischen Läsionen (**Stadium 1**) ist keine Behandlung indiziert und auch eine Überwachung der Patienten nicht zwingend erforderlich. In Fällen mit lokalen oder radikulären Symptomen ohne (**Stadium 2**) und mit Myelonkompression (**Stadium 3**) kann die gesamte Spannbreite der üblichen konservativen Therapieoptionen alleinig oder auch in Kombination angewendet werden, z.B. transarterielle Embolisierungen [3,213], perkutane Vertebroplastien [3,102], intraläsionale Äthanol-Injektionen [3,168] oder die Radiotherapie (RT) [26,33,194,248,313,314,316,609,633,840,851]. Im Falle der Beteiligung des Spinalkanals mit einer akuten Myelonkompression oder einem bereits manifesten Querschnittssyndrom (**Stadium 4**) ist ein zeitnahes operatives Vorgehen empfohlen. In Abhängigkeit von der lokalen Ausdehnung der Prozesse kommen dabei neben einfachen Laminektomien auch komplexere Verfahren, wie zum Beispiel Vertebraektomien mit alloplastischem Wirbelkörperersatz zur Anwendung [3,213,285,556,607]. Durch eine präoperative Embolisierung kann das intraoperative Blutungsrisiko verringert werden [3,213,573,607]. Bei einfachen Dekompressionen sind aufgrund der inkompletten Resektion bei Nachbeobachtungszeiträumen von  $\geq 3$  Jahren in bis zu 30% Lokalrezidive beschrieben worden, von denen etwa 90% innerhalb der ersten 2 Jahre auftreten [556]. Bei radikalerer Resektion, wie zum Beispiel Vertebraektomien sind die Rezidivraten geringer; eine Literaturübersicht zeigte bei konturüberschreitenden Läsionen eine Rezidivrate von 12,5% [573].

#### 4.4.4.6 Spezieller Stellenwert der Strahlentherapie

Behandlungsziel der Strahlentherapie ist die lokale Tumorkontrolle und Vermeidung neurologischer Defizite und einer Schmerzsymptomatik [248]. Aufgrund des biologischen Verhaltens der Zielgewebe sind zur Bewertung des Behandlungserfolges Nachbeobachtungszeiträume von mindestens 3-6 Monaten erforderlich [248,840].

Seit dem ersten Bericht von Bailey und Bucy [33], die eine 62-jährige Patientin mit multilokulärem Befall der Brustwirbelsäule und akuter Myelonkompression nach vorangegangener Laminektomie erfolgreich einer postoperativen Bestrahlung unterzogen, wurde die Wertigkeit der Strahlentherapie in zahlreichen, überwiegend kasuistischen Arbeiten, beschrieben. Nur wenige Berichte schließen größere Patientenkollektive ein [26,248,851]. Glanzmann et al. [248] publizierten 1977 eine retrospektive Analyse, in der die Behandlungsergebnisse von 66 Fällen (62 Patienten) aus dem Zeitraum von 1939-1975 zusammenfasst wurden. Nach Verabreichung von Gesamtdosen von 30-50

Gy wurde bei etwa 60% der Fälle eine anhaltende Symptombfreiheit erzielt. Yang et al. [851] berichteten über 23 Patienten aus einer Zeitspanne von > 20 Jahren, bei denen mittels Orthovolt-, Telekobalt- und Elektronenbestrahlung Gesamtdosen von 20 bis 43 Gy appliziert worden waren. Dabei fand sich in 14/16 Fällen eine partielle oder komplette Schmerzremission, Parästhesien bildeten sich in 4/5 Fällen zurück; in 5 von 7 Fällen wurde die Verbesserung eines Transversalsyndroms erzielt. Asthana et al. [26] analysierten retrospektiv 17 Patienten, bei denen mittels Telekobaltbestrahlung Gesamtdosen von 35 bis 40 Gy appliziert worden waren. Nach Nachbeobachtungszeiträumen von 1-11 Jahren hatten 7 von 8 Patienten eine komplette Schmerzremission, in allen 6 Fällen mit vorbestehenden Parästhesien wurde eine Verbesserung erzielt (4/6 CR, 2/6 PR) und in 7 von 9 Fällen die Remission einer Querschnittssymptomatik (6/9 CR, 1/9 PR, 2/9 NR) erreicht. Rades et al. [633] verglichen die Effizienz der RT mit verschiedenen Gesamtdosen anhand eines Kollektivs von 117 Patienten (eigene Daten gepoolt mit Literaturdaten), die alleinig mit einer Strahlentherapie behandelt wurden. Dabei wurde mittels biologisch effektiven Gesamtdosen  $\geq 36$  bis 44 Gy eine signifikant bessere Symptomregression erzielt. Die bislang größte Serie von 84 Patienten (96 Läsionen) wurde im Rahmen einer Multicenter-Studie retrospektiv analysiert. In der multivariaten Analyse fand sich nach Gesamtdosen  $\geq 34$  Gy hinsichtlich der Schmerzlinderung und der Rekalzifizierung ein signifikant besseres Ansprechen [314].

#### *Dosiskonzept/RT-Technik*

Nach CT-gestützter 3D-Bestrahlungsplanung können in Abhängigkeit der anatomischen Verhältnisse einfache Stehfelder, gewichtete Gegenfelder, schräge Felder mit Keilfiltern oder komplexere Techniken verwendet werden [316,351,609,840]. Als Wirkungsmechanismus der RT wird eine Obliteration abnormaler, zuführender Gefäße diskutiert, wobei die Endothelzellen dieser Gefäße als Target angenommen werden, für deren Proliferationshemmung sich in-vitro Gesamtdosen von etwa 30 Gy als erfolgreich erwiesen [194]. Strahlendosen < 20 Gy erwiesen sich als unwirksam [213,840, 851].

#### **4.4.4.7 Empfehlung**

In den klinischen **Stadien 2 und 3** ist die RT eine effektive Behandlungsmodalität, die alternativ oder in Kombination mit anderen Therapieoptionen eingesetzt werden kann, so dass bei etwa 80% der Patienten eine langfristige Symptomkontrolle erzielt werden kann.

Bewährt haben sich konventionell fraktionierte Bestrahlungsserien (5x2,0 Gy/Woche), wobei durch Gesamtdosen  $\geq 34$  bis 36 Gy signifikant höhere Raten an Schmerzremissionen und Remineralisierungen erzielt werden konnten.

Nach alleiniger Dekompression mit inkompletter Resektion kann eine postoperative Strahlentherapie die Lokalrezidivrate senken [**Evidenzstärke 2c, Empfehlungsgrad B**].

**Die Radiotherapie sollte durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 2c, Empfehlungsgrad B**

Stadium	Symptome	Indikation zur Therapie
Stadium 1	Keine Symptome	Keine
Stadium 2	Lokale Symptome ohne Beteiligung des Spinalkanals	Relativ (konservativ: RT, Embolisation, Vertebroplastie usw.)
Stadium 3	Lokale Symptome mit Beteiligung des Spinalkanals ohne Zeichen der Myelonkompression	Relativ (konservativ: RT, Embolisation, Vertebroplastie usw.)
Stadium 4	Beteiligung des Spinalkanals mit Zeichen der Myelonkompression	Absolute Indikation zur operativen Dekompression  (eventuell in Kombination mit präp. Embolisation oder postop. RT)

Tabelle 20. Klinische Stadieneinteilung bei symptomatischen WKH

## 4.4.5 Pigmentierte villonoduläre Synovitis (PVNS) (Update 2018)

### 4.4.5.1 Definition

Die pigmentierte villonoduläre Synovitis (PVNS) ist eine gutartige, tumorartige Neubildung [122], die sich von Synovialzellen der Gelenkkapseln, Schleimbeutel und Sehnenscheiden ableitet [369,570]. Die Beschreibung geht auf Charles Marie Édouard Chassaignac (1852) zurück [118]. In Abhängigkeit vom Befallsmuster und dem klinischem Verlauf werden 3 Formen unterschieden: der diffuse Typ (D-PVNS), der lokalisierte Typ (L-PVNS) und die pigmentierte villonoduläre Tenosynovitis (PVTS), die auch als Riesenzelltumor der Sehnenscheiden bezeichnet wird [369].

### 4.4.5.2 Epidemiologie

Der Anteil der PVNS an allen Gelenkerkrankungen wird mit 0,1 bis 1% angegeben, wobei etwa Zweidrittel auf die D-PVNS entfallen. Die Inzidenz der PVNS wird mit 1,8 Fällen pro Jahr/1.000.000 beziffert; die der PVTS mit 9,2 Fällen pro Jahr/1.000.000 [548]. Eine aktuelle dänische Kohortenstudie zeigte für die PVTS eine Inzidenzrate für lokalisierten Befall von 30,3 Fällen/1.000.000 und 8,4/1.000.000 für ein diffuses Befallsmuster von Sehnenscheiden [181]. Überwiegend sind Erwachsene der mittleren Lebensdekaden bei ausgeglichener Geschlechtsverteilung betroffen; die D-PVNS tritt tendenziell eher in niedrigerem Alter auf [103,369]. Selten ist ein Auftreten der Erkrankung im Kindesalter als Differentialdiagnose zur juvenilen Arthritis [400].

### 4.4.5.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der PVNS ist ungeklärt; Traumata, rezidivierende Hämorrhagien oder Entzündungen, eine abnormale humorale oder zelluläre Immunantwort, sowie lokale Störungen des Lipidmetabolismus wurden als ätiologische Faktoren diskutiert [103,505]. Aufgrund einer Assoziation mit Entwicklungsanomalien wurden ferner auch genetische Ursachen vermutet [532]. Aktuellere Untersuchungen zeigten eine Assoziation mit Chromosomenaberrationen wie der Trisomie 5 bzw. 7 und Translokationen, die den Colony-stimulating-factor-1 (CSF1) betreffen. Am häufigsten war diesbezüglich die Translokation (t1;2)(p13;q37) [758].

Das Befallsmuster ist in > 90% monoartikulär mit Bevorzugung der unteren Extremität [579]. Während sich die PVTS vornehmlich am Sehnengleitgewebe der Finger manifestiert, sind bei der D-PVNS bevorzugt die mittleren und größeren Gelenke betroffen [103]. Die häufigste Lokalisation ist das Kniegelenk, jedoch können in absteigender Häufigkeit auch Sprung-, Hüft-, Ellenbogen- und Schultergelenk betroffen, prinzipiell ist ein ubiquitäres Auftreten möglich [103,567,579].

### 4.4.5.4 Diagnostik, Differentialdiagnose

Aufgrund der unspezifischen, klinischen Symptome, wie zum Beispiel rezidivierende Gelenkergüsse oder -schwellungen und der Seltenheit der Erkrankung, kann die Diagnosesicherung problematisch sein und erst verzögert erfolgen [103,308]. Beweisend ist letztlich die histologische Sicherung durch eine Biopsie, wobei die charakteristischen Hämosiderindepositionen eine Abgrenzung gegenüber malignen Synovialtumoren und dem  $\alpha$ -Mannosidase-Mangel gestatten [172,369,505,532]. Die bildgebende Diagnostik zeigt im Regelfall keine pathognomischen Zeichen [172,505]. Konventionell radiologisch können in 60-70% Verdichtungen des umgebenden Weichteilmantels, subkortikale erosive oder zystische Veränderungen oder Kalzifikationen bestehen [103,505].



Computertomographisch kommen diese Dichteanhebungen in den Weichteilen mit bis 130 HE zur Darstellung [505]. In der MRT findet sich typischerweise in der T2-gewichteten Sequenz ein hypointenses Signalmuster mit Verlängerung der TR und TE-Zeiten und bedingt durch die Hämosiderinablagerungen Verkürzungen der T2-Relaxationszeit [505]. Skelettszintigraphien, Ultraschalluntersuchungen oder die Analyse der Punktate tragen nicht entscheidend zur Diagnosesicherung bei [103]. Ein uncharakteristisch gesteigertes Speicherverhalten ähnlich den Metastasen maligner Erkrankungen zeigen PNVS-Formationen auch in der 18F-FDG-PET-CT [103,184].

#### **4.4.5.5 Therapieoptionen (nichtstrahlentherapeutisch)**

Die Therapie der Wahl bei allen Formen der PVNS ist die möglichst vollständige Resektion des gesamten befallenen Synovialgewebes [103,308]. Aufgrund des Befallsmusters wird bei der D-PVNS daher eine radikale Synovektomie angestrebt, die offen oder arthroskopisch erfolgen kann [281,574,802]. Infiltrationen der knöchernen Nachbarstrukturen sollten mittels einer Kürrettage saniert werden [579], bei ausgedehnteren Destruktionen müssen Kombinationen mit alloplastischen Gelenkersatzverfahren erwogen werden [281]. Die Komplexität der anatomischen Verhältnisse, insbesondere an Schulter-, Knie-, Sprung- oder Hüftgelenk erfordern mitunter aufwendige Operationstechniken über mehrere Zugangswege [103]. Bei den lokalisierten Formen (L-PVNS und PVTs) sind aufgrund des zirkumskripter Befallsmusters zumeist einfache Exzisionen der Läsionen ausreichend [103,308]. Aufgrund dieser Probleme bei der operativen Sanierung sind für die D-PVNS Rezidivraten von 8-56% und für die L-PVNS von 5-29 % beschrieben worden [308].

Die postoperativen Rezidivraten hängen einerseits vom Typ der Erkrankung ab und sind bei den zirkumskripten Formen signifikant niedriger als bei diffusem Befall, andererseits zeigen sie eine Abhängigkeit vom Befallsmuster. Bei Befall von Schleimbeuteln sind sie vernachlässigbar und in den Sehnenscheiden deutlich geringer im Vergleich mit dem Befall von Gelenken, bei denen sie mit steigender Größe des Gelenkes zunehmen [103].

Die Wertigkeit zielgerichteter Therapien mit monoklonalen Antikörpern zur TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Blockade und Tyrosinkinase-Inhibitoren ist derzeit noch unklar und sollte nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien durchgeführt werden [74,111,119,206,455,629]. Die Radiofrequenzablation hat experimentellen Charakter [459].

#### **4.4.5.6 Spezieller Stellenwert der Strahlentherapie**

Seit dem ersten Bericht von Friedman und Ginzler (1940) [225] ist die Wertigkeit der RT zur Behandlung der PVNS anhand von etwa 140 publizierten Fällen belegt, in denen mittels verschiedener Techniken und Strahlenqualitäten Gesamtdosen von 16 - 50 Gy verabreicht wurden. Bei Nachbeobachtungszeiträumen von 1-250 Monaten wurde im Mittel bei 85,4 % eine lokale Kontrolle erzielt [307,308]. Horoschak et al. [339] analysierten retrospektiv die Ergebnisse bei 17 Patienten (18 Lokalisationen), die nach überwiegend inkompletter Resektion von Rezidiven eine Strahlentherapie mit Gesamtdosen von 20-36 Gy erhalten hatten. Nach einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 46 Monaten (Spannbreite: 8-181 Monate) wurde bei 89% der Fälle eine lokale Kontrolle erreicht. In einer nationalen Patterns-of-care-Studie wurden bei einem Rücklauf von 83,2% 41 auswertbare Fälle aus 14 Institutionen in Deutschland gewonnen, die mit Gesamtdosen von 30-50 Gy (median 36 Gy) bestrahlt worden waren. Bei Nachbeobachtungszeiträumen von 6 Monaten bis zu > 10 Jahren waren 39 Fälle (95,1 %) lokal kontrolliert; ein gutes funktionelles Ergebnis wurde bei 82,9 % erzielt [307].

Zur Wertigkeit der RT bei der Behandlung der PVTS wurden nur in geringem Umfang Daten publiziert. Kotwal et al. [448] berichteten über eine Serie von 48 Patienten mit einer PVTS, von denen 14 Patienten aufgrund einer gesteigerten Mitoserate oder bei inkompletten Resektionen eine Orthovoltbestrahlung mit 5x2,0 Gy/Woche bis 20 Gy erhalten hatten. Nach einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 52 Monaten (Spannbreite: 24-132 Monate) trat in keinem Fall ein Lokalrezidiv auf.

#### *Dosiskonzept/RT-Technik*

Die Effekte der RT bei der PVNS beruhen auf einer Proliferationshemmung. Die in der Literatur eingesetzten Gesamtdosen variieren zumeist zwischen 30-50 Gy [64,307,339,567], die unter konventioneller Fraktionierung (5x1,8-2,0 Gy/Woche) appliziert wurden. Das Zielvolumen sollte den gesamten Synovialraum des betroffenen Gelenkes einschließen, was an den größeren Gelenken am ehesten durch eine CT-basierte Bestrahlungsplanung erzielt werden kann [308,579]. Bei kleineren Gelenken oder bei der PVTS ist eine Einstellung der Bestrahlungsfelder am Simulator ausreichend. Residualgewebe nach inkompletten Resektionen kann am besten mit einer MRT, eventuell in Kombination mit dem arthroskopischen Befund, lokalisiert werden. Alternativ zur externen Radiotherapie kann auch die Radiosynoviorthese angewendet werden [550,818], die jedoch bei mehrfach voroperierten Gelenken mit erheblichen Komplikationen behaftet sein kann [308]. Kalkulationen der radiogenen Risiken basierend auf dem Monte Carlo Algorithmus zeigten bei Bestrahlung der Hüfte und des Kniegelenkes mit 36 Gy für die umgebenden Risikoorgane vertretbare Belastungen [507].

#### **4.4.5.7 Empfehlung**

Die Strahlentherapie ist eine effektive Therapieoption zur Behandlung der PVNS, durch die sowohl in der Adjuvanz wie auch nach inkompletten Resektionen die lokalen Kontrollraten verbessert werden können. Dennoch sollte immer eine möglichst radikale Resektion angestrebt werden.

Aufgrund des weniger aggressiven Wachstumsverhalten kann bei lokalisiertem Befall, insbesondere bei der PVTS, auch bei R+-Resektionen eine Progression des Residualgewebes abgewartet werden. Bei Befall von Schleimbeuteln ist aufgrund der geringen Rezidivraten eine postoperative Bestrahlung verzichtbar. Insbesondere beim diffusen Befall großer Gelenke ist die Empfehlung zur postoperativen Bestrahlung stärker.

Unter konventioneller Fraktionierung (5x1,8-2,0 Gy/Woche) sind bei der D-PVNS Gesamtdosen von 36-40 Gy empfohlen, bei der L-PVNS und PVTS sind geringere Gesamtdosen zwischen 20-36 Gy ausreichend. Da das Zielvolumen bei Gelenken immer den gesamten Synovialraum einschließen sollte, ist eine CT-gestützte 3D-Bestrahlungsplanung empfohlen [**Evidenzstärke 3, Empfehlungsgrad B**].

**Die Radiotherapie sollte durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 2c, Empfehlungsgrad B**

## 4.4.6 Strahlentherapie beim Desmoid (Aggressive Fibromatose)

### 4.4.6.1 Definition

Desmoide sind seltene gutartige Tumoren des Bindegewebes, die von den tiefen muskulo-aponeurotischen Strukturen im Bereich von Muskelfaszien, Aponeurosen, Sehnen- und Narbengewebe ausgehen [185,261,262]. Sie werden im anglo-amerikanischen Sprachraum als „Aggressive Fibromatose“ bezeichnet [185,419]. Die Erkrankung ist lange bekannt; Erstbeschreibungen gehen ins 19. Jahrhundert zurück [332,430]. Den Ausdruck „Desmoid“ oder „Desmoidfibrom“ prägte Johannes Müller 1838; erstmals im anglo-amerikanischen Raum berichtete John McFarlane aus Glasgow 1932. Beschrieben wurden jeweils Neubildungen an der Bauchdecke von Frauen nach Entbindung. Ähnlich Tumoren fand man später auch an anderen Körperregionen.

### 4.4.6.2 Epidemiologie

Das Desmoid ist eine sehr seltene primär gutartige Tumorerkrankung. Die Neuerkrankungen pro Jahr betragen 2 - 4 pro 1 Millionen Einwohner [261,332,430]. Die Unterscheidung je nach Lokalisation in die extraabdominellen (ca. 70%), die intraabdominellen (ca. 10%) und die in der Bauchwand gelegenen Desmoide (ca. 20%) kann von prognostischer Bedeutung sein. Extraabdominelle Formen neigen häufiger zu Rezidiven, selbst nach scheinbar sicherer R0-Resektion. Die intraabdominellen Formen sind überzufällig häufig mit dem Gardner-Syndrom (Polyposis coli) assoziiert, einer autosomal dominant vererbten Erkrankung [62,430,433,646,733]. Nur ausnahmsweise werden auch andere genetische Faktoren und Traumen als Ursache von Desmoiden angesehen. Ganz selten entstehen Desmoide im Bereich von Narben nach chirurgischen Eingriffen. Frauen sind im Verhältnis 1 : 1,5-2,5 häufiger als Männer betroffen. Bevorzugt tritt die Erkrankung bei jüngeren Menschen in der dritten und vierten Dekade auf, aber auch bei Kleinkindern und ältere Menschen können Desmoide vorkommen [332,430].

### 4.4.6.3 Ätiologie

Die Ursachen sind weitgehend ungeklärt. Eine erbliche Disposition gilt, außer beim Gardner-Syndrom, einer Verbindung von familiärer adenomatöser Polyposis des Darmes mit Desmoid-Tumoren und Osteomen, als nicht gegeben. Eine Rolle spielt wahrscheinlich das Östrogen, da der Tumor häufig in der Folge einer Schwangerschaft auftritt, sich in der Menopause oft spontan zurückbildet und mitunter auf eine antihormonelle Therapie anspricht. Daneben wird der Tumor häufiger infolge einer Verletzung in Narbengewebe beobachtet.

### 4.4.6.4 Histologie:

Der grauweiße Tumor weist makroskopisch eine derbe Konsistenz auf und hat meist eine Größe von mehr als 5 cm. Im Tumor kommen histologisch gleichartig aussehende Fibroblasten vor, die nur geringe Kernatypien aufweisen. Die Zellen sind in der gleichen Richtung ausgerichtet und befinden sich in einem wellen- bzw. wirbelförmigen Kollagennetz [144,456].

### 4.4.6.5 Klinik

Typisch für das Desmoid ist das langsame, lokal aber aggressive und infiltrierende Wachstum und die Neigung zu Lokalrezidiven nach lokaler Resektion [2,53,62,68,530,646,733]. Manche Tumoren zeigen

eine niedrige Malignität und können spontan im Wachstum sistieren, andere können riesige Ausmaße annehmen und führen dann sekundär zu krankheitsrelevanten Symptomen. Partielle und temporäre Remissionen sind möglich. Manchmal können Desmoide auch größere Organe und Gefäße mit teilweise fatalen Folgen infiltrieren. In etwa 8% führen Desmoide zum Tod der Patienten [626]. Eine Metastasierung ist immer eine Rarität. Multifokales Wachstum, z.B. mehrere Lokalisationen an einer Extremität, sind bekannt. Die Dignität wird uneinheitlich eingeschätzt, besonders bei kritischer Lokalisation, z.B. an der Mesenterialwurzel.

#### 4.4.6.6 Diagnostik

Die Kernspintomographie ist führend bei der Beurteilung des Ausmaßes der Läsionen und möglicher Infiltration in die benachbarten Gewebsstrukturen und Organe [65,801]. Zur Diagnosesicherung ist zunächst eine Inzisionsbiopsie immer gerechtfertigt, um benigne von malignen Läsionen (z.B. Fibrosarkom) zu unterscheiden. Erst nach histologischer Verifikation wird eine möglichst komplette Resektion angestrebt. Die Histologie mit Beschreibung des Tumorrandes ist obligat und von großer Bedeutung für die Beurteilung der Rezidivwahrscheinlichkeit.

#### 4.4.6.7 Therapiemöglichkeiten

Die Therapie der Wahl ist die Operation, wobei eine komplette Entfernung mit ausreichenden Sicherheitsabständen erreicht werden sollte. Bei Inoperabilität oder R1- bzw. R2-Resektionen sowie Rezidiven wird die Strahlentherapie empfohlen [40,530,763]. Ebenfalls werden bei Inoperabilität und Rezidiven medikamentöse Therapieansätze mit z.B. Tamoxifen, Progesteron, Indometacin mit Vitamin C, Interferon alpha sowie milde Chemotherapieprotokolle diskutiert [38,370,429,433,460,476,575, 750,771,812,821,834].

#### 4.4.6.8 Indikation zur Strahlentherapie

##### *Alleinige Radiotherapie*

Nach primärer Radiotherapie wird eine hohe lokale Kontrollrate erreicht, die sich kaum von der nach postoperativer Bestrahlung unterscheidet [40,266,328,332,395,399,418,419,430,438,475,513,565, 691,701,747,748,761,858]. Leibel et al. [475] erreichten bei 19 Patienten mit Resttumor oder Rezidiv, die mit 50 - 55 Gy bestrahlt wurden, eine lokale Kontrollrate von 68% bei einer medianen Nachbeobachtung von 8 Jahren. Erstaunlicherweise scheint die Tumorgöße dabei keinen prognostischen Einfluss auf die lokale Kontrolle nach Strahlentherapie zu haben [419,475,763].

##### *Kombiniertes Vorgehen*

In einer Metaanalyse analysierten Kirschner & Sauer [430] insgesamt 698 Fälle aus 13 Studien. Sie fanden nach R0-Resektion bei postoperativer Bestrahlung eine um 17 % verbesserte lokale Kontrolle im Vergleich zur alleinigen Operation. Bei makro- (R2) oder mikroskopischen Tumorresten (R1) sind die Ergebnisse der postoperativen Strahlentherapie deutlich besser. Die empfohlene Gesamtdosis liegt in der Literatur bei 50 - 60 Gy für die postoperative und bei 60 bis 65 Gy für inoperable oder rezidierte Tumoren [26,53,261,262,332,395,419,430,438,475,513,565,748,761,815]. Die Stellung der Brachytherapie in der Behandlung der aggressiven Fibromatose ist insgesamt noch unklar, wobei sich zumindest einige Hinweise für eine bessere lokale Kontrolle gegenüber einer alleinigen chirurgischen Therapie finden [25,855].

Die Meta-Analyse von Nuyttens et al. von 22 Studien [565] zeigt, dass zwischen postoperativer und primärer Strahlentherapie kein Unterschied in der lokalen Kontrolle bestand. Jedoch waren beide Verfahren der alleinigen Operation hinsichtlich der lokalen Kontrolle signifikant überlegen.

#### *Technik der Strahlentherapie*

Die RT sollte analog zu den Kriterien der Strahlentherapie der Sarkome erfolgen. Somit sollte in jedem Fall eine CT-gestützte dreidimensional geplante Bestrahlung durchgeführt werden.

#### **4.4.6.9 Zusammenfassung**

Die postoperative Strahlentherapie verbessert beim Desmoid die lokale Kontrollrate gegenüber der alleinigen Operation deutlich. Auch in der Primärtherapie lässt sich mit einer alleinigen definitiven Strahlentherapie eine hohe und langanhaltende lokale Kontrolle erzielen. Die Strahlentherapie kann damit eine Alternative zu mutilierenden Operationen sein.

#### **4.4.6.10 Empfehlung**

**Die Radiotherapie kann bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad C**

**Zum Erreichen einer höheren Evidenz fehlt eine randomisierte Studie.**

## 4.4.7 Prophylaktische Bestrahlung zur Prävention einer Gynäkomastie (neu 2018)

### 4.4.7.1 Definition

Die Gynäkomastie (GM) ist definitionsgemäß die ein- oder beidseitige Vergrößerung des männlichen Brustdrüsenkörpers bedingt durch eine glanduläre Hyperplasie. Ihr kann die Pseudogynäkomastie oder Lipomastie gegenübergestellt werden, die durch eine vermehrte Einlagerung von Fettgewebe bedingt ist. Die GM stellt kein eigenständiges Krankheitsbild dar, sondern ist vielmehr ein Symptomkomplex, der durch eine Vielzahl verschiedenster hereditärer, endokrinologischer, metabolischer, entzündlicher oder neoplastischer Erkrankungen ausgelöst werden kann [42,90,367,613,703,825,837]. Den erworbenen Formen können physiologische Typen bei Neugeborenen [403], während der Pubertät [271] und in höherem Alter als sogenannte Altersgynäkomastie [90,703] gegenübergestellt werden. Grundlegend sind dabei Imbalancen in der Regulation der Sexualhormone mit einer Verschiebung des Androgen-Östrogen-Verhältnisses zugunsten der Östrogene, woraus ein Proliferationsreiz des Drüsenkörpers resultiert [90,613,825].

### 4.4.7.2 Häufigkeit

Etwa 10% aller Gynäkomastien werden durch medikamentöse Behandlungen hervorgerufen [511]. Seit dem Nachweis der Androgensensibilität von Prostatakarzinom-Zellreihen [345] ist die endokrine Therapie eine unverzichtbare Säule bei der Behandlung von Prostatakarzinomen geworden [345]. Während in der Ära der Östrogentherapie das Auftreten klinisch relevanter Gynäkomastien mit etwa 90% eine der häufigsten Nebenwirkungen war, hat mit dem Wandel der Hormontherapie die Inzidenz jedoch deutlich abgenommen. Bei der Orchidektomie wird das Risiko mit 1-14% beziffert, mit 1-16% für LHRH-Antagonisten, 16-79% für nicht steroidale Antiandrogene, 6% für steroidale Antiandrogene und mit 13-22% für die komplette Androgendeprivation [511]. In Tabelle 21 sind die relativen Risiken für das Auftreten einer klinisch relevanten Gynäkomastie bei anderen Substanzklassen von Pharmaka zusammengefasst.

### 4.4.7.3 Pathophysiologie

Bis zur Kindheit verläuft die Entwicklung der Brustdrüsenkörperanlage beider Geschlechter nahezu gleichförmig. In der Pubertät setzt unter dem Einfluss steigender Östrogen- und Progesteronspiegel die typische Ausdifferenzierung der weiblichen Brust ein [90], während der männliche Brustdrüsenkörper nur eine vorübergehende Vergrößerung erfährt und danach involutiert. Dennoch persistiert eine Hormonsensibilität der rudimentären, männlichen Brustdrüsenkörperanlage.

Die Produktion der testikulären und adrenalen Androgene unterliegt dem Einfluss hypothalamischer und hypophysärer Steuerhormone. Ein Großteil des Testosterons wird durch Reduktion in Dihydrotestosteron (DHT), dem wesentlichen intrazellulären Mediator der Testosteronwirkung überführt; das Verhältnis zu Östradiol beträgt etwa 100:1. Durch eine periphere Aromatisierung, die sich in erster Linie in der Leber, im Muskel- und Fettgewebe vollzieht, gehen aus den so gebildeten Androgenen weibliche Sexualhormone hervor, wobei Testosteron eine Vorstufe für Östradiol und die adrenalen Androstendione Präkusoren für Östron darstellen. Die tägliche Testosteronproduktion beim Mann beträgt etwa 6-8 mg/d und die des 17- $\beta$ -Östradiols etwa 45  $\mu$ g/d [825,837]. Freies

Testosteron und Östradiol können über ein negatives Feedback die Liberation der hypothalamischen Releasing-Hormone inhibieren.

Durch die Komplexität der Regulationsmechanismen haben daher zahlreiche Parameter Einfluss auf die Testosteron-Östrogen-Ratio. Mögliche Ursachen einer Erhöhung der Östrogenspiegel sind beispielsweise die medikamentöse Zufuhr, hormonezernierende Tumoren oder auch die Persistenz der plazentaren Östrogene bei der Neugeborenen-Gynäkomastie. Die Gynäkomastie bei Adoleszenten beruht auf einem frühzeitigeren Einsetzen der Östrogenwirkung. Eine andere Ursache ist die Abnahme der Syntheseleistung von Testosteronen bei der Altersgynäkomastie, die auch zu einer gesteigerten peripheren Konversion führen kann oder im Verlauf zytostatischer Therapien [210]. Nicht steroidale und steroidale Antiandrogene hemmen den protektiven Einfluss der Androgene auf das männliche Brustdrüsenkörpergewebe. Bei den nicht-steroidalen Antiandrogenen sind die feminisierenden Effekte ausgeprägter, da sie über einen zusätzlichen, zentralen Angriff auch den Mechanismus des negativen Feedback inhibieren, was wiederum in einer Intensivierung der peripheren Konversion resultiert.

Die histopathologischen Befunde gestatten im Regelfall keinen Rückschluss auf die Ätiologie oder Pathogenese [18]. Histologisch lässt sich die häufigere, tubuläre Form der Gynäkomastie (G. tubularis) von der „echten“ lobulären Form (G. lobularis), die durch eine Vermehrung der Drüsenläppchen mit einer Fettsynthese in den Epithelzellen und Sekretion gekennzeichnet ist, abgrenzen [52]. Als Zeichen der gesteigerten Proliferation finden sich lichtmikroskopisch gehäuft Mitosen, verschiedene Formen und Grade der Epithelhyperplasie und -metaplasie und ein Verlust des myxoiden Stromas [52,287]. Übergänge in eine atypische Proliferation finden sich bei 1,1-6,5% [18,42]. Das Drüsenepithel ist üblicherweise in 4-6 Zelllagen angeordnet, im Gegensatz zur normalen männlichen Brust sind die Myoepithelzellen wesentlich stärker ausgeprägt [287]. Ein positiver Nachweis von Androgen-, Östrogen- und Progesteronrezeptoren gelingt bei etwa 10%, bevorzugt bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom oder unilateralem Befallsmuster [613,628]. Jüngere Patienten haben häufiger einen ausgeprägteren fibrotischen Aspekt, während sich bei älteren Patienten öfters floride Formen finden, was mit einer gesteigerten Rezidivneigung nach Resektion einhergehen kann [223].

#### **4.4.7.4 Diagnostik, Differentialdiagnose**

Neben der Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung mit Palpation der Drüsenkörper haben Ultraschalluntersuchungen einen hohen Stellenwert [660,767,833]. Die erweiterte Diagnostik zur Ursachenklärung der GM kann eine Mammographie, Röntgenuntersuchung des Thorax oder Schnittbilduntersuchungen verschiedener Regionen einschließen [684,703,839]. Typische klinische Symptome sind Spannungs- und Druckdolenz, eine Hyperästhesie der Mamille, Pruritus oder seltener eine Hyperpigmentierung der Areola.

Bei entsprechender Fragestellung kann die laborchemische Bestimmung von Testosteron, Östradiol, LH, FSH, Prolaktin,  $\alpha$ -Fetoprotein,  $\beta$ -HCG, GOT und Kreatinin erforderlich sein [684,703,839].

Die wichtigste Differentialdiagnose einer Gynäkomastie, insbesondere bei einseitiger Lokalisation, ist das virile Mammakarzinom. Weiterhin abzugrenzen sind Fibrosen, Zysten, entzündliche Erkrankungen, Hämatome nach Traumata, sowie lymphatische oder venöse Abflussstörungen, die bei thorakalen Tumoren oder einer retrosternalen Struma auftreten können [684,703,839].

#### 4.4.7.5 Therapieoptionen (allgemein)

Eine Gynäkomastie ist nicht immer therapiepflichtig, sollte jedoch nicht zuletzt zum Ausschluss eines virilen Mammakarzinoms abgeklärt werden [367]. Insbesondere bei den physiologischen Formen ist ein abwartendes Verhalten empfohlen [839]. Für die erworbenen Formen gilt, dass in der Regel eine Behandlung oder Beseitigung der kausalen Faktoren angestrebt werden sollte. Die Indikation zur Behandlung sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad der klinischen Symptome [90,367,684,703,839] oder der Beeinträchtigung der Lebensqualität [786] gestellt werden. Die Gynäkomastien im Rahmen der Hormontherapie von Prostatakarzinomen nehmen dahingehend eine Sonderstellung ein, da die kausale Ursache nicht beseitigt werden kann, so dass die Indikation zu einer prophylaktischen Behandlung gegeben sein kann. Aufgrund der hohen Rate klinischer relevanter Gynäkomastien von bis zu 80% stellen die Patienten, die mit nicht-steroidalen Antiandrogenen behandelt werden sollen, die typische Zielgruppe dar.

Prinzipiell stehen für die Therapie von Gynäkomastien neben der medikamentösen oder operativen Behandlung und der Strahlentherapie verschiedene Optionen zur Verfügung [90,367,684,703,825,839].

Bei der medikamentösen Behandlung kommen mit Tamoxifen in einer Dosierung von 10 – 20 mg/Tag, auch Clomiphen als partieller Östrogenblocker, Danazol oder Aromatasehemmer, wie zum Beispiel Testolacton oder Anastrozol, zur Anwendung [57,78,157,214,510,672,729,772,790,839]. Die Effizienz der lokalen Anwendung von Dihydrotestosteron ist in ihrer Effizienz nicht gesichert. Aufgrund androgener Effekte ist Danazol bei Patienten mit Prostatakarzinomen nicht angezeigt.

In prospektiv randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien erwies sich Tamoxifen dem Einsatz von Anastrozol deutlich überlegen [78,672]. Ferner konnte gezeigt werden, dass eine Tagesdosis von 20 mg Tag die größte Effizienz hat [214] und wöchentlichen Gaben deutlich überlegen ist [57]. Mögliche Nebenwirkungen, wie zum Beispiel thromboembolische Komplikationen, Blutbildveränderungen oder Linsentrübungen sollten jedoch bei der Indikationsstellung abgewogen werden [839].

Operative Verfahren, wie zum Beispiel Mastektomien [73,115,222,223,423,471] oder Liposuktionen [134] alleinig oder in Kombination werden zumeist nach Versagen konservativer Therapieansätze oder primär bei Tumorverdacht angewendet.

#### 4.4.7.6 Spezieller Stellenwert der Strahlentherapie

Die Radiosensibilität des Brustdrüsenkörpers ist schon lange in der Literatur beschrieben [648,786], Zielgewebe sind dabei die unter dem Reiz des Östrogenüberschusses proliferierenden Epithelien. Feingewebliche Untersuchungen zeigten nach prophylaktischen Bestrahlungen eine Rarefizierung des Stromas und der Drüsengänge, sowie eine Verminderung der glandulären Hyperplasie [466].

Nach dem Nachweis der Androgenabhängigkeit von Prostatakarzinomzellen [345] wurde aufgrund der hohen zu erwartenden Raten klinisch relevanter Gynäkomastien in der Ära der Östrogenbehandlung die prophylaktische Strahlentherapie regelhaft in der klinischen Routine eingesetzt und ihre Effizienz ist durch eine Vielzahl von Studien belegt [9,10,11,23,69,136,137,197,232,235,291,336, 466,498,514,664,668,751,820,841,856]. Richtungsweisend war dabei eine Pilotstudie von Larsson & Sundblom [466], die bei sechs Patienten 14 Tage vor Einleitung der Östrogenbehandlung den rechten Brustdrüsenkörper einzeitig mit 1.000-1.500 r bestrahlten und kontralateral eine „Scheinbestrahlung“ applizierten. Nach 6-9 Monaten



entwickelten 4/6 Fälle auf der nicht bestrahlten Seite eine Gynäkomastie, während sich kontralateral nur eine minimale Hyperplasie ausbildete.

Inzwischen ist die Effizienz der Strahlentherapie auch für den Einsatz anderer Substanzklassen durch eine Reihe prospektiver Studien im Vergleich mit Kontrollgruppen und Scheinbestrahlungen belegt [590,789,799,829], die signifikant geringere Raten symptomatischer Gynäkomastien zeigten. Ferner konnte in prospektiv randomisierten Studien eine Überlegenheit der Gabe von Tamoxifen gegenüber einer prophylaktischen Strahlentherapie gezeigt werden [157,804].

#### **4.4.7.7 Dosiskonzept/RT-Technik**

Die in der Literatur beschriebenen Dosiskonzepte zeigen eine große Spannweite, Daten von dosisvergleichenden Untersuchungen sind für die Strahlentherapie nicht verfügbar. Eine Patterns-of-care-Studie der DEGRO-AG für die Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen (GCG-BD) zeigte, dass die in Deutschland eingesetzten Dosen für die prophylaktische Bestrahlung zwischen 9-24 Gy variierten, zumeist jedoch hypofraktionierte Bestrahlungsserien mit 12-15 Gy in 3-5 Fraktionen zur Anwendung kommen [554]. Literaturdaten belegen, dass geringere Dosen, wie zum Beispiel 4 x 1,5 Gy mit deutlich schlechteren Ansprechraten (18,4 %) einhergehen [664]. Bei Patienten mit bereits symptomatischen Gynäkomastien wurden zumeist höhere Gesamtdosen in einer Spannweite von 9-40 Gy verwendet. Für die palliative Bestrahlung manifester Gynäkomastien werden in der Literatur Gesamtdosen von 30-40 Gy gefordert, wobei die Wertigkeit nicht anhand größerer Fallzahlen belegt ist [123].

In etwa Zweidrittel der Einrichtungen wurden die Bestrahlungsfelder ohne weitere Therapieplanung klinisch am Patienten positioniert. Zumeist wurden Elektronenstehfelder mit Energien zwischen 6-18 MeV verwendet, jedoch werden auch Orthovolttechniken und die Photonenbestrahlungen eingesetzt.

Nieder et al. [557] beschrieben nach Analyse von Dosis-Volumen-Histogrammen, dass bei ungünstigen anatomischen Voraussetzungen bei höheren Elektronenenergien Teile des linken Ventrikels bis zu 50-80% der verordneten Dosis erhalten können. Das Nebenwirkungsprofil ist im Regelfall günstig; Erytheme Grad I oder Hyperpigmentierungen können bei etwa 10% der Patienten auftreten [554]. Das geringgradige Risiko für die Induktion einer radiogen induzierten Neoplasie ist gegeben und daher aufklärungspflichtig [7,590].

#### **4.4.7.8 Empfehlung**

Durch eine prophylaktische Strahlenbehandlung kann die Rate symptomatischer Gynäkomastien im Rahmen der Hormontherapie des Prostatakarzinoms signifikant gesenkt werden. Sowohl hypofraktionierte Bestrahlungsserien mit Gesamtdosen von 9-15 Gy in 3 -5 Fraktionen, wie auch Einzeitbestrahlungen mit 1 x 10-15 Gy haben sich als effektiv erwiesen. Zielgruppe sind dabei in erster Linie die Patienten, die mit nicht-steroidalen Antiandrogenen behandelt werden. Für den Einsatz bei anderen Substanzklassen von Pharmaka gibt es keine Evidenz. Bei bestehender Gynäkomastie kann eine Strahlentherapie alternativ zur Mastektomie erwogen werden, wobei in Abhängigkeit von der Klinik höhere Gesamtdosen von bis 30-40 Gy erforderlich sind.

Die Strahlentherapie kann in Orthovolttechnik, mittels Elektronen oder tangentialen Photonenfeldern durchgeführt werden; durch Verwendung einer CT-gestützten 3D-Bestrahlungsplanung können die Belastungen relevanter Risikoorgane (Herz, Lunge) quantifiziert

werden, so dass diese zumindest bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen und Risikoprofil vorteilhaft erscheint.

**Die prophylaktische Radiotherapie soll bei vorliegender Indikation durchgeführt werden.**

**Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A**

Pharmakon	Relatives Risiko*
Verapamil	9,7 (2,6 - 36,0)
Spironolacton	9,3 (3,3 - 26,1)
Cimetidin	7,2 (4,5 - 11,3)
Nifedipin	2,9 (1,6 - 5,3)
Digoxin	2,7 (1,2 - 6,1)
Ranitidin	1,5 (0,8 - 2,6)
Omeprazol	0,6 (0,1 - 3,3)

Tabelle 21. Relative Risiken für das Auftreten einer klinisch relevanten Gynäkomastie

## 5 Zusammenfassung (tabellarisch) (Update 2018)

Diagnose	Einzeldosis	Gesamtdosis	Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Gonarthrose	0,5 bis 1 Gy	3 bis 6 Gy	2 c	B
Koxarthrose	0,5 bis 1 Gy	3 bis 6 Gy	4	C
Arthrosen der kleinen Gelenke	0,5 bis 1 Gy	3 bis 6 Gy	4	C
Schultersyndrom	0,5 bis 1 Gy	3 bis 6 Gy	4	C
Bursitis trochanterica	0,5 bis 1 Gy	3 bis 6 Gy	4	C
Fasciitis plantaris	0,5 Gy	3 Gy	1 b	A
Ellenbogensyndrom	0,5 Gy	3 Gy	2 c	B
Morbus Dupuytren (im aktiven Stadium der „Knotenbildung“)	3 Gy	15 Gy (Wiederholung der Serie nach 8-12 Wochen)	2c	B
Morbus Ledderhose (bei zunehmender Symptomatik sowohl primär als auch sekundär nach OP)	3 Gy	15 Gy (Wiederholung der Serie nach 8-12 Wochen)	4	C
Keloid	3 Gy	12 Gy	4	C
Gorham Stout Syndrom	1,8 bis 2 Gy	36 bis 45 Gy	3	B
Induratio penis plastica	2 bis 3 Gy	10 bis 20 Gy	3b	C
Heterotope Ossifikationen	7 Gy	7 Gy	1	A
Endokrine Orbitopathie (frühe entzündliche Phase)	0,3 bis 2 Gy	2,4 bis 16 Gy	2	B
Endokrine Orbitopathie (fortgeschrittene Erkrankung)	2 Gy	16 bis 20 Gy	2	B
Lymphfisteln	0,3 bis 3 Gy	1 bis 15 Gy	4	C
Wirbelkörperhämangiome	2 Gy	34 bis 36 Gy	2 c	B
Pigmentierte villonoduläre Synovitis	1,8 bis 2 Gy	36 bis 40 Gy	2 c	B
Desmoid	1,8 bis 2 Gy	50 bis 65 Gy	4	C
Gynäkomastie (Prophylaxe)	3 Gy	9 bis 15 Gy	1	A

Tabelle 22. Kurzübersicht über die Indikationen, Bestrahlungsdosierungen, Evidenzlevel und Empfehlungsgrade

## 6 Literatur

1. Abel MS, Lomhoff II. Treatment of bursitis and peritendinitis calcarea of the shoulder joint by roentgen therapy. *Perm Found Med Bull* 1949; 7: 90-93.
2. Acker JC, Bossen EH, Halperin EC. The management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 851-858.
3. Acosta FL Jr, Dowd CF, Chin C, et al. Current treatment strategies and outcomes in the management of symptomatic vertebral hemangiomas. *Neurosurgery* 2006; 58: 287-295.
4. Adamietz B, Keilholz, Grünert J, Sauer R. Radiotherapy in early stadiums of Dupuytren's contracture. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 604-610.
5. Adams ME, Matyas JR, Huang D, Dourado GS. Expression of proteoglycans and collagen in the hypertrophic phase of experimental osteoarthritis. *J Rheumatol (Suppl)* 1995; 43: 94-97.
6. Aird EG, Williams JR. In: Williams JR, Thwaites DI (Eds.): *Radiotherapy Physics in Practice*. Oxford Medical Publications: 1994.
7. Aksnessæther BY, Solberg A, Klepp OH, et al. Does Prophylactic Radiation Therapy to Avoid Gynecomastia in Patients With Prostate Cancer Increase the Risk of Breast Cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 101: 211-216.
8. Alejandro-Lafont E, Krompiec C, Rau WS, Krombach GA. Wirksamkeit von therapeutischer Lymphographie bei lymphatischen Leckagen. *Acta radiologica* 1987; 52 (3): 305-311.
9. Alfthan O, Holsti LR. Prevention of gynecomastia by local roentgen irradiation in estrogen-treated prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1969; 3: 183-187.
10. Alfthan O, Kettunen K. The effect of roentgen ray treatment of gynecomastia in patients with prostatic carcinoma treated with estrogenic hormones: a preliminary communication. *J Urol* 1965; 94: 604-605.
11. Alfthan O. The inhibiting effect of roentgen treatment of gynecomastia induced by estrogen hormone stimulation: an experimental study. *J Urol* 1969; 101: 905-908.
12. Allen ML. X-ray therapy in the treatment of para-arthritis of the shoulder. A study based on the treatment of 64 cases. *Rocky Mt Med J* 1947; 44: 621-625.
13. Allen PW. The fibromatoses: a clinicpathologic classification based on 140 cases. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 255-270.
14. Allen RA, Woolner LB, Ghormley RK. Soft tissue tumors of the sole with special reference to plantar fibromatosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1955; 37A: 14-26.
15. Alth G, Koren H, Gasser G, et al. On the therapy of induratio penis plastica (Peyronies disease) by means of radium moulages. *Strahlenther* 1985; 161: 30-34.
16. Alusio FV, Mair SD, Hall RL. Plantar fibromatosis: treatment of primary and recurrent lesions and factors associated with recurrence. *Foot Ankle Int* 1996; 17: 672-678.
17. American Thyroid Association. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2: 235-236.
18. Andersen JA, Gram JB. Gynecomasty: histological aspects in a surgical material. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1982; 90: 185-190.
19. Andrew JG, Andrew SM, Ash A, Turner B. An investigation into the role of inflammatory cells in Dupuytren's disease. *J Hand Surg* 1991; 16B: 267-271.
20. Appelqvist P, Salmo M, Rissanen P. Radiotherapy in emergency treatment of malignant exophthalmos. *Strahlenther Onkol* 1990; 166: 190-193.
21. Arenas M, Gil F, Gironella M, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic inflammation in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 560-567.
22. Arenas M, Sabater S, Hernandez V, Roviroso A, Lara PC, Biete A, Panes J. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. Indications, dose, and radiobiological mechanisms involved. *Strahlenther Onkol* 2012; 188(11): 975-981.
23. Arndt D, Heibel JH. Die alternative kontraxessuelle Hormontherapie nach Mammafibrosebestrahlung beim Prostatakarzinom. Eine retrospektive Analyse an 123 Patienten. *Strahlenther* 1983; 159: 465-469.
24. Arner O, Lindvall N, Rieger A. Calcific tendonitis (tendinitis calcarea) of the shoulder joint. *Acta Chir Scand* 1958; 114: 319-331.
25. Assad WA, Nori D, Hilaris BS, Shiu MH, Hajdu SI. Role of brachytherapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 901-906.
26. Asthana AK, Tandon SC, Pant GC, et al. Radiation therapy for symptomatic vertebral haemangioma. *Clin Oncol* 1990; 2: 159-162.
27. Atahan IL, Akyol F, Zorlu F, Gurkaynak M. Radiotherapy in the management of aggressive fibromatosis. *Br J Radiol* 1989; 62: 854-856.
28. Attassi M, SeegenschmiedtMH. Orthovolt-Bestrahlung zur Therapie des Morbus Ledderhose. 26.Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie: Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2002:149-156.
29. Avelar RL, Martins VB, Antunes AA, et al. Use of zoledronic acid in the treatment of Gorham's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 319-322.
30. Aviles E, Arlen M, Miller T. Plantar fibromatosis. *Surgery* 1971; 69: 117-120.
31. Ayers DC, Pellegrini VD Jr, Evarts CM. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients by radiation therapy. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 263: 87-93.
32. Badakhshi H, Buadch V. Low dose radiotherapy for plantar fasciitis. Treatment outcome of 171 patients. *Foot*. 2014; 24(4): 172-175. doi:10.1016/j.foot.2014.07.005.
33. Bailey P, Bucy PC. Cavernous hemangioma of the vertebral column. *J Am Med Assoc* 1929; 92: 1748-1751.
34. Baird EO, Kang QK. Prophylaxis of heterotopic ossification - an updated review. *J Orthop Surg Res* 2009; 4: 12.
35. Baird LW. Roentgen irradiation of calcareous deposits about the shoulder. *Radiology* 1941; 37: 316-324.

36. Baker CL Jr, Massie RV, Hurt WG, et al. Arthroscopic bursectomy for recalcitrant trochanteric bursitis. *Arthroscopy* 2007; 23: 827-832.
37. Bakke SN. Über die Röntgenbehandlung chronischer unspezifischer Gelenkleiden. *Acta radiologica* 1939; 20: 357-364.
38. Balducci L, Little DD, Spencer R, Khansur T. Desmoid tumors: report of a case responsive to antiestrogen and review of the literature. *J Miss State Med Assoc* 1988; 29: 227-229.
39. Ball C, Izadi D, Verjee LS, Chan J, Nanchahal J. Systematic review of non-surgical treatments for early dupuytren's disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2016 Aug 15; 17(1): 345.
40. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 158-167.
41. Banks JS, Wolfson AH, Subhawong TK. T2 signal intensity as an imaging biomarker for patients with superficial Fibromatoses of the hands (Dupuytren's disease) and feet (Ledderhose disease) undergoing definitive electron beam irradiation. *Skeletal Radiol* 2018 Feb; 47(2): 243-251.
42. Bannayan GA, Hajdu SI. Gynecomastia: clinicopathologic study of 351 cases. *Am J Clin Pathol* 1972; 57: 431-437.
43. Banovac K, Sherman AL, Estores IM, Banovac F. Prevention and treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2004; 27(4): 376-382.
44. Barker CS. Treatment of trochanteric bursitis by steroid injections. *Canad Med Assoc J* 1958; 78: 613.
45. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1139-1144.
46. Bartalena L, Marcocci C, Manetti L et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998; 8: 439-441.
47. Bartalena L, Marcocci C, Panicucci M, et al. Orbital irradiation in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1988; 226: 71-83.
48. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733-737.
49. Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005523. DOI:10.1002/14651858.CD005523.pub2.
50. Bartmann S. Langzeiteffekte der niedrigdosierten Schmerzbestrahlung bei Gonarthrose und Bursitis trochanterica - Vergleich der Resultate nach Bestrahlung am Linearbeschleuniger versus Orthovoltgerät. Dissertation, Bochum: 2017.
51. Basche S, Drescher W, Mohr K: Ergebnisse der Röntgenstrahlentherapie beim Fersensporn. *Radiobiol Radiother* 1980; 21: 233-236.
52. Bässler R, Schäfer A. Elektronenmikroskopische Cytomorphologie der Gynäkomastie. *Virchows Arch Abt Path Anat* 1969; 348: 356-373.
53. Bataini JP, Belloir C, Mazabraud A, et al. Desmoid tumors in adults: the role of radiotherapy in their management. *Am J Surg* 1988; 155: 754-760.
54. Baudrez V, Galant C, vande Berg BC. Benign vertebral hemangioma: MR-histological correlation. *Skeletal Radiol* 2001; 30: 442-446.
55. Becker GW, Davis TR. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease-a systematic review. *J Hand Surg Eur* 2010; 35(8): 623-636.
56. Beckmann, Kalteis T, Baer W, et al. Plantarfibromatose: Therapie mit totaler Plantarfasziektomie. *Zentralbl Chir* 2004; 129: 53-57.
57. Bedognetti D, Rubagotti A, Conti G, et al. An open, randomised, multicentre, phase 3 trial comparing the efficacy of two tamoxifen schedules in preventing gynaecomastia induced by bicalutamide monotherapy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 2010; 57: 238-245.
58. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1602-1606.
59. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt I. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically-important patient-relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis. *J Orthop Rheumatol* 1988; 1: 95-108.
60. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub2.
61. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
62. Belliveau P, Graham AM. Mesenteric desmoid tumor in Gardner's syndrome treated by sulindac. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 53-54.
63. Benassi ME. Radiothérapie des arthropathies post-traumatiques et des périarthrites. *J Radiol* 1951; 32: 280-296.
64. Berger B, Ganswindt U, Bamberg M, et al. External beam radiotherapy as postoperative treatment of the diffuse pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 130-134.
65. Bernard J, Le Breton C, Piriou P, et al. Value of MRI to evaluate extra-abdominal desmoid fibromatosis. *J Radiol* 2002; 83: 711-716.
66. Bernhardt M. Über eine wenig bekannte Form der Beschäftigungsneuralgie. *Neurol Zbl* 1896; 15: 13.
67. Betz N, Ott OJ, Adamietz B, Sauer R, Fietkau R, Keilholz L. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long-term results after 13 years. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 82-90.
68. Biermann JS. Desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 262-266.
69. Bischoff W, Klümper A, Sinagowitz E. Zur Problematik der Gynäkomastieprophylaxe vor Östrogentherapie beim Prostatakarzinom. *Akt Urol* 1977; 8: 89-91.
70. Bisset L, Paungmali A, Vicenzino B, Beller E. A systematic review and meta-analysis of clinical trials on physical interventions for lateral epicondylalgia. *Br J Sports Med* 2005; 39: 411-422; discussion 411-422.

71. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Joensen J, et al. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 75.
72. Blankenbaker DG, Ullrick SR, Kirkland WD, et al. Correlation of MRI findings with clinical findings of trochanteric pain syndrome. *Skeletal Radiol* 2008; 37: 903-909.
73. Blau M, Hazani R, Hekmat D. Anatomy of the Gynecomastia Tissue and Its Clinical Significance. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4: e854.
74. Blay JY, El Sayadi H, Thiesse P, Garret J, Ray-Coquard I. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *Ann Oncol* 2008; 19: 821-822.
75. Block A, Gerdung S, Khawaja T. Strahlenqualität, Dosisverteilung und Qualitätssicherung an dem Röntgentherapiegerät Therapax DXT 300. In: Kneschaurek P (Hrsg.): *Med Physik 2000*: 155-166.
76. Block A, Lösckhe M, Waletzko O, Rohn R, Micke O, Seegenschmiedt HM. Sind Feldkontrollaufnahmen an einem Röntgentherapiegerät (20 kV – 200 kV) mit Speicherfolien der Diagnostischen Radiologie möglich? Eine Machbarkeitsstudie mit Phantomen. *Strahlenther Onkol* 2012; 188 (Sondernr. 1): 162-163.
77. Blokhuis TJ, Frölke JP. Is radiation superior to indomethacin to prevent heterotopic ossification in acetabular fractures? a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467(2): 526-530.
78. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 808-815.
79. Bode-Lesniewska B, von Hochstetter A, Exner GU, et al. Gorham-Stout disease of the shoulder girdle and cervico-thoracic spine: fatal course in a 65-year-old woman. *Skeletal Radiol* 2002; 31: 724-729.
80. Boergen KP. Surgical repair of motility impairment in Graves' orbitopathy. *Dev Ophthalmol* 1989; 20: 159-168.
81. Borak J. The tendogenetic disease and its treatment with x-rays. *NY State J Med* 1945: 725-729.
82. Bossche L Vanden, Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. *J Rehabil Med* 2005; 37(3): 129-136.
83. Bosse A. Clinical aspects, differential diagnosis and histogenesis of heterotopic ossification. *Veroff Pathol* 1997, Bde. 146: 1-168.
84. Boyer P, Bourgeois P, Boyer O, et al. Massive Gorham-Stout syndrome of the pelvis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 551-555.
85. Brada M, Ford D, Ashley S, et al. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *Brit Med J* 1992; 304: 1343-1346.
86. Brady LW. Radiation induced sarcomas of the bone. *Skeletal Radiol* 1979; 4: 72-78.
87. Braitinger S, Weigert F, Held P, et al. CT und MRT von Wirbelhämangiomen. *Fortschr Röntgenstr* 151; 1989: 399-407.
88. Brance ML, Castiglioni A, Cóccharo N, Palatnik M. Two cases of Gorham-Stout disease with good response to zoledronic acid treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017; 14: 250-253.
89. Brandt KD. Arthrose. In *Harrison Innere Medizin* 16. Auflage ABW. Wissenschaftsverlag 2005: 2192-2200.
90. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1229-1237.
91. Brennan MW, Leone CR, Janaki L. Radiation therapy for Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 195-199.
92. Brenner P, Mailänder P, Berger A. Epidemiology of Dupuytren's disease. In: Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R (Eds.): *Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation und Langzeitergebnisse. Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27-35.
93. Brinkmann R, Lamberts HB, Zuideveld I. Contributions to the study of immediate and early X-ray reactions with regard to chemoprotection. *Int J Radiation Biol* 1961; 3: 509-513.
94. Broerse JJ, Jansen JThM, Zoetelief J, et al. Calculation of effective dose for irradiation of benign diseases: Graves' ophthalmopathie, hidradenitis and heterotopic ossification. In: Seegenschmiedt MH, Makoski H (Hrsg.): *Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen-10. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie. Altenberge: Diplodocus-Verlag* 2000: 13-20.
95. Brooker AF, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LH Jr. Ectopic ossification following total hip replacement. Incidence and a method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55(8): 1629-1632.
96. Brosseau L, Yonge K, Welch V, Marchand S, Judd M, Wells GA, Tugwell P. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004522. DOI: 10.1002/14651858.CD004522.
97. Brouet JP. Etude de 1000 dossiers de maladie de Dupuytren. In: Tubiana, R. J.T. Hueston (eds.): *La maladie de Dupuytren. Paris: Expansion Scientifique Francaise* 1986: 98-105.
98. Brouwer RW., van Raaij TM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhagen AP, Jakma TT.S.C., Verhaar JAN. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004019. DOI: 10.1002/14651858.CD004019.pub3.
99. Brouwer RW., van Raaij TM, Jakma TT.S.C., Verhagen AP, Verhaar JAN, Bierma-Zeinstra SMA. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004020. DOI: 10.1002/14651858.CD004020.pub2.
100. Brown WMC, Abatt JD. The incidence of leukaemia in ankylosing spondylitis with x-rays. *Lancet* 1955; 1: 1283-1285.
101. Brunner U, Rückl K, Konrads C, et al. Gorham-Stout syndrome of the shoulder. *SICOT J* 2016; 2: 25.
102. Brunot S, Berge J, Barreau X, et al. Long term follow up of vertebral hemangiomas treated by percutaneous vertebroplasty. *J Radiol* 2006; 86: 41-47.
103. Bruns J, Yazigee O, Habermann CR. Pigmentierte villonoduläre Synovialitis und tenosynovialer Riesenzelltumor. *Z Orthop Unfallchir* 2008; 146: 663-675.
104. Budras KD, Hartung K, Münzer BM. Licht - und elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Einfluss von Röntgenstrahlen auf das Stratum Synoviale des entzündeten Kniegelenks. Berlin: *Münchner tierärztliche Wochenschrift* 1986; 99: 148-152.
105. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine Rev* 1993; 14: 747-793.
106. Burd TA, Lowry KJ, Anglen JO. Indomethacin compared with localized irradiation for the prevention of heterotopic ossification following surgical treatment of acetabular fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A(12): 1783-1788.

107. Campbell J, Almond HG, Johnson R. Massive osteolysis of the humerus with spontaneous recovery. *J Bone Joint Surg Br* 1975; 57B: 238-240.
108. Canigiani T. Zur Röntgenbehandlung periartikulärer Entzündungen. *Wien Klin Wochenschr* 1946; 58: 141-143.
109. Canyilmaz E, Canyilmaz F, Aynaci O, Colak F, Serdar L, Uslu GH et al. Prospective Randomized Comparison of the Effectiveness of Radiation Therapy and Local Steroid Injection for the Treatment of Plantar Fasciitis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015; 92(3): 659-666. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.02.009.
110. Casavant AM, Hastings H 2nd. Heterotopic ossification about the elbow: a therapist's guide to evaluation and management. *J Hand Ther* 2006; 19(2): 255-266.
111. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, et al. CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 949-956.
112. Cavolo DJ, Sherwood GF. Dupuytren's disease of the plantar fascia. *J Foot Surg* 1982; 21: 610-612.
113. Central axis depth dose data for use in radiotherapy. Technical Report 25. *Br J Radiol* 1996; 25.
114. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub2.
115. Chao JW, Raveendran JA, Maly C, et al. Closed-Suction Drains After Subcutaneous Mastectomy for Gynecomastia: Do They Reduce Complications? *Aesthetic Plast Surg*. 2017; 41: 1291-1294.
116. Chapman JF. Subacromial bursitis and supraspinatus tendonitis: its roentgen treatment. *Cal West Med* 1942; 56: 248-251.
117. Chard MD, Hazleman BL. Tennis elbow-a reappraisal. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 186-190.
118. Chassignac M. Cancer de la gaine des tendons. *Gaz Hop Civ Milit* 1852; 47: 185-186.
119. Chen HC, Yang JY, Chuang SS, Huang CY, Yang SY. Heterotopic ossification in burns: our experience and literature reviews. *Burns* 2009; 35(6): 857-862.
120. Chirputkar K, Weir P, Gray A. Z-lengthening of the iliotibial band to treat recalcitrant cases of trochanteric bursitis. *Hip Int* 2007; 17: 31-35.
121. Choma ND, Biscotti CV, Bauer TW, et al. Gorham's syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1987; 83: 1151-1156.
122. Choong PF, Willén H, Nilbert M, et al. Pigmented villonodular synovitis. Monoclonality and metastasis - case for neoplastic origin. *Acta Orthop Scand* 1995; 66: 64-68.
123. Chou JL, Easley JD, Feldmeier JJ, et al. Effective Radiotherapy in palliating mammalgia associated with gynecomastia after DES therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 749-751.
124. Ciancio G, Gutierrez M, Colina M, et al. Ultrasonographic detection of a metastatic elbow lesion mimicking epicondylitis. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 164.
125. Cipollone G, Nicolai M, Mastropimiano G, et al. Betamethasone versus placebo in Peyronie's disease. *Arch Ital Urol* 1998; 70: 165-168.
126. Classen DA, Hurst LN. Plantar fibromatosis and bilateral flexion contractures: a review of the literature. *Ann Plast Surg* 1992; 28: 475-478.
127. Cocchi U. Erfolge und Mißerfolge bei der Röntgenbestrahlung nicht krebsiger Leiden. I. gutartige nicht tuberkulöse nicht aktinomykotische Prozesse. *Strahlenther* 1943; 73: 255-305.
128. Codman, EA. On stiff and painful shoulder. The anatomy of the subdeltoid or subacromial bursa and its clinical importance. *Subdeltoid bursitis*. *Boston Med & Surg J* 1906; 154: 613-620.
129. Cohen M. Central Axis Depth Dose Data for Use in Radiotherapy. General Introduction. *Br J Radiol* 1983; 364: 35-41.
130. Cohen SP, Navaez JC, Lebovits AH, et al. Corticosteroid injections for trochanteric bursitis: is fluoroscopy necessary? A pilot study. *Brit J Anaesth* 2005; 94: 100-106.
131. Coleman B, Quinlan JF, Matheson JA. Surgical treatment for lateral epicondylitis: a long-term follow-up of results. *J Shoulder Elbow Surg* 2010; 19: 363-367.
132. Collee G, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al. A clinical epidemiological study in low back pain. Description of two clinical syndromes. *Brit J Rheumatol* 1990; 29: 354-357.
133. Collee G, Dijkmans BA, Vandenbroucke JP, et al. Greater trochanteric pain syndrome (trochanteric bursitis) in low back pain. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 262-266.
134. Collins PS, Moyer KE. Evidence-Based Practice in Liposuction. *Ann Plast Surg* 2018; 80: 403-405..
135. Connell D, Datir A, Alyas F, Curtis M. Treatment of lateral epicondylitis using skin-derived tenocyte-like cells. *Br J Sports Med* 2009; 43: 293-298.
136. Cook S, Rodriguez-Antunez A. Pre-estrogen irradiation of the breast to prevent gynecomastia. *Am J Roentgenol* 1973; 117: 662-663.
137. Corvalan JG, Gill jr WM, Egleston TA, Rodriguez-Antunez A. Irradiation of the male breast to prevent hormone produced gynecomastia. *Am J Roentgenol* 1969; 106: 839-840.
138. Culibrk MS, Culibrk B. Physical treatment of Peyronie disease. *Amer J Phys Med* 2001; 80: 583-585.
139. Cush JJ, Lipsky PE. Vorgehensweise bei Erkrankungen der Gelenke und des Bewegungsapparates. In: Harrison Innere Medizin 16. Auflage ABW. Wissenschaftsverlag 2005: 2184-2191.
140. Dalichio W. Zur Therapie der Arthrosis deformans - Ein Vergleich zwischen Röntgentherapie und Ultraschallbehandlung. *Strahlenther* 1952; 88: 657-666.
141. Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T. A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analyses. *Acta Oncol* 1995; 34: 713-719.
142. David JA, Sankarapandian V, Christopher PR, Chatterjee A, Macaden AS. Injected corticosteroids for treating plantar heel pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;6:CD009348. doi:10.1002/14651858.CD009348.pub2.
143. de Bree E, Zoetmulder FA, Keus RB, Peterse HL, van Coevorden F. Incidence and treatment of recurrent plantar fibromatosis by surgery and postoperative radiotherapy. *Am J Surg* 2004; 187: 33-38.

144. De Wever I, Dal Cin P, Fletcher CD, et al. Cytogenetic, clinical, and morphologic correlations in 78 cases of fibromatosis: a report from the CHAMP Study Group. *Chromosomes and Morphology. Mod Pathol* 2000; 13: 1080-1085.
145. DeGroot LJ, Gorman CA, Pinchera A, et al. Therapeutic controversies. Radiation and Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 339-349.
146. Del Frari B, Piza-Katzer H, Schoeller T, Wechselberger G. Lymphfisteln an der unteren Extremität, Intraoperative Darstellung und Therapie durch intrakutane Methylenblau-Injektion. *Phlebologie* 2007; 5: 267-271.
147. DeLee J, Ferrari A, Charnley J. Ectopic bone formation following low friction arthro-plasty of the hip. *Clin Orthop* 1976; 121: 53-59.
148. Delgadillo LA, Arenson DJ. Plantar fibromatosis: surgical considerations with case histories. *J Foot Surg* 1985; 24: 258-265.
149. Denkler K. Surgical Complications Associated With Fasciectomy for Dupuytren's Disease: A 20-Year Review of the English Literature. *ePlasty* 2010; 10: e15.
150. Descatha A, Leclerc A, Chastang JF, Roquelaure Y. Medial epicondylitis in occupational settings: prevalence, incidence and associated risk factors. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 993-1001.
151. Devlin RD, Bone HG, Roodman GD. Interleukin-6: a potential mediator of massive osteolysis in patients with Gorham-Stout disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 1893-1897.
152. Dewing SB. Disorders of Function and Overgrowth. In: Dewing SB (ed.): *Radiotherapy of Benign Disease*. Springfield: Thomas 1965: 78-171.
153. DGMP Bericht 1: Grundsätze zur Bestrahlungsplanung mit Computern, 2003.
154. DGMP Bericht 11: Dosispezifikation für die Teletherapie mit Photonenstrahlung, 1998.
155. DGMP Bericht 15: Messverfahren und Qualitätssicherung bei Röntgentherapieanlagen mit Röhrenspannungen von 100 kV und 400 kV, 2000.
156. DGMP Bericht 5: Praxis der Weichstrahldosimetrie, 1986.
157. Di Lorenzo G, Perdonà S, De Placido S, et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. *J Urol* 2005; 174: 2197-2203.
158. Dietl B, Pfister K, Aufschläger C, Kasprzak PM. Die Strahlentherapie inguinale Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen - eine retrospektive Analyse. *Strahlenther Onkol* 2005; 181(6): 396-400.
159. Dimberg L, Olafsson A, Stefansson E, et al. The correlation between work environment and the occurrence of cervicobrachial symptoms. *J Occup Med* 1989; 31: 447-453.
160. DIN 6809-4 (Entwurf): Klinische Dosimetrie – Teil 4: Röntgentherapie mit Röntgenröhrenspannungen zwischen 10 kV und 300kV, 2016.
161. DIN 6813: Strahlenschutzzubehör bei medizinischer Anwendung von Röntgenstrahlen bis 300 kV, 1980-1987.
162. DIN 6814-8: Begriffe in der radiologischen Technik - Teil 8: Strahlentherapie, 2000-2012.
163. DIN 6827-1: Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung - Teil 1: Therapie mit Elektronenbeschleunigern sowie Röntgen- und Gammabestrahlungseinrichtungen, 2000-2009.
164. DIN 6827-3: Protokollierung bei der medizinischen Anwendung ionisierender Strahlung - Teil 3: Brachytherapie mit umschlossenen Strahlungsquellen, 2002-2012.
165. Doerr W, Herrmann T. Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume. *J Radial Prot* 2002; 22: 117-121.
166. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 276-285.
167. Dong Q, Zhang Y, Sun C, Guo J. Gorham-Stout syndrome affecting the left mandible: A case report. *Exp Ther Med* 2013; 5: 162-164.
168. Doppman JL, Oldfield EH, Heiss JD. Symptomatic vertebral hemangiomas: treatment by means of direct intralesional injection of ethanol. *Radiology* 2000; 214: 341-348.
169. Dorfman HD, Steiner GC, Jaffe HL. Vascular tumors of bone. *Hum Pathol* 1971; 2: 349-376.
170. Dörr W, Herrmann T. Second tumors after oncologic treatment. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 67-72.
171. Dörr W, Herrmann Th. Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, (Hrsg.): 15. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie. Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2001: 7-11.
172. Dorwart RH, Genant HK, Johnston WH, et al. Pigmented villonodular synovitis of synovial joints: clinical, pathologic, and radiologic features. *Am J Roentgenol* 1984; 143: 877-885.
173. Dunbar SF, Rosenberg A, Mankin H, et al. Gorham's massive osteolysis: the role of radiation therapy and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 491-497.
174. Dunsmuir WD, Kirby RS. Francois de LaPeyronie (1778-1747): the man and the disease he described. *Brit J Urol* 1996; 78: 613-622.
175. Duplay ES. De la périarthrité scapulo-humérale et des raideurs de l'épaule qui en sont la conséquence. *Arch Gén Méd* 1872; 20: 513-542.
176. Dupuytren G. Leçons orales de clinique chirurgicale faites à l'Hotel-Dieu de Paris. Bd. I. Paris: Germer Bailliere: 1832.
177. Dupuytren G. Permanent retraction of the fingers, produced by an affection of the palmar fascia. *Lancet* 1834; 2: 222-225.
178. Duraisamy D, Veerasamy JS, Rajiah D, Mani B. Vanishing Mandible: A rare case report with accent to recent concepts on aetiopathogenesis. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: 25-27.
179. Dürr HR, Krödel A, Troullier H, et al. Fibromatosis of the plantar fascia: diagnosis and indications for surgical treatment. *Foot Ankle Int* 1999; 20: 13-17.
180. Ege Rasmussen KJ, Fano N. Trochanteric bursitis. Treatment by corticosteroid injection. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 417-420.
181. Ehrenstein V, Andersen SL, Oazi I, et al. Tenosynovial Giant Cell Tumor: Incidence, prevalence, patient characteristics, and recurrence. A registry-based cohort study in Denmark. *J Rheumatol* 2017; 44: 1476-1483.



182. Ellati R, Attili A, Haddad H, et al. Novel approach of treating Gorham-Stout disease in the humerus-Case report and review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 426-432.
183. El-Naggar AM, El-Baz LM, Carsten AL, Chanava AD, Cronkite EP. Radiation induced damage to blood vessels; a study of dose-effect relationship with time after X-Irradiation. *Int J Radiation Biol* 1978; 34: 359-366.
184. Elumogo CO, Knochenderfer JN, Civelek AC, Bluemke DA. Pigmented villonodular synovitis mimics metastases on fluorine 18 fluorodeoxyglucose position emission tomography-computed tomography. *Quant Imaging Med Surg* 2016; 6: 218-223.
185. Enzinger FM, Shiraki M. Musculo-aponeurotic fibromatosis of the shoulder girdle (extra- abdominal desmoid). Analysis of thirty cases followed up for ten or more years. *Cancer* 1967; 20: 1131-1140.
186. Erickson BA, Harris GJ, Lewandowski MF, et al. Echographic monitoring of response of extraocular muscles to irradiation in Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 651-660.
187. Esser J, Molls M, Benker M. Quantitative Ergebnisse nach konsekutiver Corticoid- und Radiotherapie bei endokriner Ophthalmopathie. *Fortschr Ophthalmol* 1988; 85: 323- 326.
188. Esser J, Sauerwein W, Olbricht T. Corticoid- und Strahlentherapie bei endokriner Orbitopathie. *Nuklearmed* 1995; 18: 163-177.
189. Esser J. Endokrine Orbitopathie. Chirurgische Eingriffe an den äußeren Augenmuskeln. *Ophthalmologe* 1994; 91: 3-19.
190. Evans ML, Graham MM, Mahler PA, Rasey JS. Changes in vascular permeability following thorax irradiation in the rat. *Radiat Res* 1986; 107: 262-271.
191. Falter E, Herndl E, Mühlbauer W. Dupuytren'sche Kontraktur. Wann operieren? Konservative Behandlung? *Fortschr Med* 1991; 109: 223-236.
192. Farahti J, Schneider P, Reiners Ch. Radionuklidtherapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 1823-1827.
193. Farahti J, Schneider P, Reiners Ch. Radionuklidtherapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 2361.
194. Faria SL, Schlupp WR, Chiminazzo H, Jr. Radiotherapy in the treatment of vertebral hemangiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 387-390.
195. Farr D, Selesnick H, Janecki C, et al. Arthroscopic bursectomy with concomitant iliotibial band release for the treatment of recalcitrant trochanteric bursitis. *Arthroscopy* 2007; 23: 905, e1-5.
196. Faruqi T, Dhawan N, Bahl J, et al. Molecular, phenotypic aspects and therapeutic horizons of rare genetic bone disorders. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 670842.
197. Fass D, Steinfeld A, Brown J, Tessler A. Radiotherapeutic prophylaxis of estrogen-induced gynecomastia: a study of late sequela. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 407-408.
198. Feldon SE, Unsöld R. Graves' ophthalmopathy evaluated by infrared eye-movement recordings. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 324-328.
199. Feleus A, Bierma-Zeinstra SM, Miedema HS et al. Incidence of non-traumatic complaints of arm, neck and shoulder in general practice. *Man Ther* 2008; 13: 426-433.
200. Fetsch JF, Laskin WB, Miettinen M. Palmar-plantar fibromatosis in children and preadolescents: a clinicopathologic study of 56 cases with newly recognized demographics and extended follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1095-1105.
201. Feyerabend T, Richter E, Buschmann W, et al. Die Rolle der Strahlentherapie bei der endokrinen Orbitopathie. *Klin Mbl Augenheilk* 1989; 195: 1-6.
202. Fidelix TSA, Soares B, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005117. DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub2.
203. Fietkau R, Diepgen TL, Stehr L, Sauer R. Zur Malignomindektion durch Strahlentherapie: eine retrospektive Untersuchung von 545 Tumoren. *Strahlenther Onkol* 1988; 164: 247-259.
204. Finck KW. Zur Frage der Dupuytren'schen Fingerkontraktur und ihrer Behandlung mit Radium. *Strahlenther* 1955; 97: 608-612.
205. Finney R. Dupuytren's Contractur. *BJR* 1955; 28: 610-614.
206. Fiocco U, Oliviero F, Sovran F, Scagliori E, Pagnin E, Vezzu M, et al. Intra-articular treatment with the TNF-alpha antagonist, etanercept, in severe diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Reumatismo* 2006; 58: 268-274.
207. Fischer U, Kamprad F, Koch F, Ludewig E, Melzer R Hildebrandt G. The effects of low-dose Co-60 irradiation on the course of aseptic arthritis in a rabbit knee joint. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 633-639.
208. Fisher KL, Pogrel MA. Gorham's syndrome (massive osteolysis): a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 1222-1225.
209. Flörchinger A, Böttger E, Claaß-Böttger F, et al. Gorham-Stout syndrome of the spine. Case report and review of the literature. *RöFo* 1998; 168: 68-76.
210. Forbes AP. Chemotherapy, testicular damage and gynecomastia: an endocrine "black hole". *N Engl J Med* 1978; 299: 42-43.
211. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res* 2014; 93 (Suppl.): 7S- 19S.
212. Fox JL. The role of arthroscopic bursectomy in the treatment of trochanteric bursitis. *Arthroscopy* 2002; 18: E34.
213. Fox MW, Onofrio BM. The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. *J Neurosurg* 1993; 78: 36-45.
214. Fradet Y, Egerdie B, Andersen M, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. *Eur Urol* 2007; 52: 106-114.
215. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007912. DOI: 10.1002/14651858.CD007912.
216. Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004376. DOI: 10.1002/14651858.CD004376.pub2.
217. Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; CD001160.

218. Frey B, Gaipf US, Sarter K, et al. Whole body low dose irradiation improves the course of beginning polyarthritis in human TNF-transgenic mice. *Autoimmunity* 2009; 42: 346-348.
219. Frey B, Rödel F, Lödermann B, et al. Low dose ionizing irradiation induces anti-inflammatory properties of activated macrophages in a discontinuous dose depended mode. *Strahlenther Onkol* 2011; 187 (Sondernr. 1): 15.
220. Frey B, Ruckert M, Deloch L, Ruhle PF, Derer A, Fietkau R, Gaipf US. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev* 2017; 280: 231-248.
221. Frey B, Hehlhans S, Rödel F, Gaipf US. Modulation of inflammation by low and high doses of ionizing radiation: Implications for benign and malign diseases. *Cancer Lett* 2015; 368: 230-237.
222. Fricke A, Lehner GM, Stark GB, Penna V. Long-term follow-up of recurrence and patient satisfaction after surgical treatment of gynecomastia. *Aesthetic Plast Surg* 2017; 41: 491-498.
223. Fricke A, Lehner GM, Stark GB. Penna V. Gynecomastia: histological appearance in different age groups. *J Plast Surg Hand Surg* 2018; 52: 166-171.
224. Fried G. Die Röntgentherapie der Arthritis. *Strahlenther* 1934; 49: 634-675.
225. Friedman M, Ginzler A. Xanthogranuloma of the knee joint. *Bull Hosp Joint Dis* 1940; 1: 17-22.
226. Friedrich A, Kamprad F, Goldmann A. Clinical importance of radiotherapy in the treatment of Graves' Disease. In: Wiegand T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds.): *Radiotherapy of ocular disease*. Front Radiat Ther Oncol. Basel: Karger 1997; 30: 206-217.
227. Fritsch R, Hassenstein E, Dausch D. Ergebnisse der Retrobulbärbestrahlung bei benigner endokriner Ophthalmopathie. *Strahlenther* 1981; 157: 305-309.
228. Fujiwara N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 281-286.
229. Furia JP, Rompe JD, Maffulli N. Low-energy extracorporeal shock wave as treatment for greater trochanter pain syndrome. *Am J Sports Med* 2009; 37: 1806-1813.
230. Furlow WL, Swenson HE, Jr., Lee RE. Peyronie's disease: a study of its natural history and treatment with Orthovolt radiotherapy. *J Urol* 1975; 114: 69-71.
231. Gabbiani G, Ryan GB, Majno G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia* 1971; 27: 549-550.
232. Gagnon JD, Moss WT, Stevens KR. Pre-estrogen breast irradiation for patients with carcinoma of the prostate: a critical review. *J Urol* 1979; 121: 182-184.
233. Gaipf US, Meister S, Lödermann B, et al. Activation-induced cell death and total Akt content of granulocytes show a biphasic course after low-dose radiation. *Autoimmunity* 2009; 42: 340-342.
234. Galvin R, Callaghan C, Chan WS, et al. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 585-587.
235. Gangai MP, Shown TE, Sieber PE, Moore CA. External irradiation: a successful modality in preventing hormonally induced gynecomastia. *J Urol* 1967; 97: 338-340.
236. Gao L, Quan S, Tang Z, et al. A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2016; 28: 161-166
237. Garber RL. Some observations on roentgen therapy of bursitis and peritendinitis calcarea of the shoulder. *Ohio State Med J* 1952; 48: 918-919.
238. Garrity JA, Bartley GB, DeSanto LW, et al. Orbital compression. Long-term results. In: Wall JR, How J (eds.): *Graves' ophthalmopathy*. Cambridge (MA): Blackwell Scientific Publications 1990: 171-182.
239. Gärtner C, Schüttauf M, Below M, et al. The radiotherapeutic treatment of chronically relapsing, degenerative skeletal changes at the Oncology Clinic (Charité). *Radiobiol Radiother* 1988; 29: 689-698.
240. Gärtner C, Schüttauf M, Below M, Motorina LA, Michina ZP. Zur strahlentherapeutischen Behandlung chronisch-rezidivierender degenerativer Skelettveränderungen an der Klinik für Onkologie (Charité). *Radiobiol Radiother* 1988; 29: 687-696.
241. Gehl HB, Karstens JH, Casser HR, Savvidis E, Ammon J. The prevention of ectopic ossification in total hip endoprostheses. Studies on field volume, total dosage and timing of postoperative radiotherapy. *Röntgenpraxis* 1991; 44(4): 117-121.
242. Gelber LJ. X-ray therapy of arthritis and bursitis. *Med Record* 1947; 60: 344-350.
243. Geldmacher J. Limited fasciectomy. In: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R (Eds.): *Dupuytren's disease*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1994: 257-263.
244. Gerber JM, Herrin SO. Conservative treatment of calcific trochanteric bursitis. *J Manipulative Physiol Ther* 1994; 17: 250-252.
245. Gerling J, Jung E, Kommerell G. Retrobulbärbestrahlung bei endokriner Orbitopathie: Literaturübersicht und Ansatz für eine prospektive Studie. *Z Prakt Augeneheilk* 1993; 14: 265-272.
246. Giannoudis PV, Grotz MR, Papakostidis C, Dinopoulos H. Operative treatment of displaced fractures of the acetabulum. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(1): 2-9.
247. Given-Wilson R, Pope RM, Michell MJ, et al. The use of real-time orbital ultrasound in Graves' ophthalmopathy: A comparison with computed tomography. *Br J Radiol* 1989; 62: 705-709.
248. Glanzmann C, Rust M, Horst W. Radiotherapie bei Angiomen der Wirbelsäule: Ergebnisse bei 62 Patienten aus dem Zeitraum 1939-1975. *Strahlenther* 1977; 53: 522-525.
249. Glasgow GP, Perez CA. In: Perez CA, Brady LW (Eds.): *Principles and Practice of Radiation Oncology*. J. B. Lippincott Company New York: 1992.
250. Glatzel M, Baesecke S, Krauss A, et al. Ergebnisse der Strahlentherapie bei therapierefraktärer Insertionstendopathie am Tracheanter Major. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (Sondernr. 1): 92.
251. Glatzel M, Bäsecke S, et al. Radiotherapy of the painful plantar heel spur. *BenigNews* 2001; 2: 18-19.
252. Glatzel M, Fröhlich D, Bäsecke S, et al. Ergebnisse der Strahlentherapie der Gonarthrose. *Strahlenther Onkol* 2001 (Sondernr. 1); 177: 27.

253. Godette GA, O'Sullivan M, Menelaus MB. Plantar fibromatosis of the heel in children: a report of 14 cases. *J Pediatr Orthop* 1997; 17: 16-17.
254. Gogna P, Gaba S, Mukhopadhyay R, Gupta R, Rohilla R, Yadav L. Plantar fasciitis: A randomized comparative study of platelet rich plasma and low dose radiation in sportspersons. *Foot*. 2016; 28:16-19. doi:10.1016/j.foot.2016.08.002.
255. Goldie I, Rosengren B, Moberg E, et al. Evaluation of the radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1970; 9: 311-322.
256. Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone). *J Bone Joint Surg Am* 1955; 37A: 985-1004.
257. Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, et al. Disappearing bones: a rare form of osteolysis. Report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med* 1954; 17: 674-682.
258. Görlitz N, Schalldach U, Rössner B. Die Strahlentherapie der Periarthropathia humeroscapularis und Epicondylitis humeri. *Dtsch Gesundheitsw* 1981; 36: 901-903.
259. Gorman CA. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, double blind, prospective, clinical trial. *Int Symposium on Graves' ophthalmopathy*. Amsterdam, NL, Nov 27-28: 1998.
260. Govaert LHM, van der Vis HM, Marti RK, et al. Trochanteric reduction osteotomy as a treatment for refractory trochanteric bursitis. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85-B: 199-203.
261. Goy BW, Lee SP, Eilber F, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 659-665.
262. Goy BW, Lee SP, Fu YS, Selch MT, Eilber F. Treatment results of unresected or partially resected desmoid tumors. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 584-590.
263. Grasshoff H. Die Erfolge der Röntgenstrahlentherapie bei Arthrosis deformans. *Dtsch Gesundheitsw* 1970; 25: 1838-1841.
264. Grauer S. Klinik und Röntgentherapie der Omarthritis. *Strahlenther* 1928; 29: 172-179.
265. Grauthoff H, Wuttke H, Frommhold H. Strahlentherapie der endokrinen Orbitopathie. *Strahlenther* 1980; 156: 226-234.
266. Greenberg HM, Goebel R, Weichselbaum RR, Greenberger JS, Chaffey JT, Cassidy JR. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 305-310.
267. Gremmer M, Jacob R, Sellin S, et al. Ergebnisse der Strahlentherapie bei Rhizarthrose. *Strahlenther Onkol* 2001; 177 (Sonder Nr. 1): 89.
268. Gripp S, Doeker R, Glag M, et al. Konventionelle und virtuelle Simulation bei der Retrobulbärbestrahlung. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 131-134.
269. Grussendorf M, Nowoczyn V, Horster FA, Krüskemper HL. Standardisierung und Auswertung von klinischen Befunden bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie. *Akt Endokr* 1988; 9: 35-44.
270. Grussendorf M, Nowoczyn V, Horster FA, Krüskemper HL. Standardization and evaluation of clinical findings in patients suffering from Graves' ophthalmopathy. In: Pickardt C, Boergen K (eds.): *Graves' ophthalmopathy developments in diagnostic methods and therapeutical procedures*. Dev Ophthalmol. Basel: Karger 1989; 20: 8-12.
271. Guss CE, Divasta AD. Adolescent Gynecomastia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017; 14: 371-377.
272. Gütig C. Beitrag zur Behandlung der Epicondylitis. *Medizinische Klinik* 1923; 16.
273. Habermehl D, Habl G, Eckstein H-H, Meisner F, Combs SE. Strahlentherapeutisches Management von Lymphfisteln. *Chirurg* 2017; 88: 311-316. DOI 10.1007/s00104-016-0352-5.
274. Hackenberg L, Schäfer U, Micke O, Liljenqvist U. Radiotherapy for pain in chronic, degenerative low back pain syndrome-results of a prospective randomized study. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2001; 139: 294-297.
275. Hackert T, Werner J, Loos M, et al. Successful doxycycline treatment of lymphatic fistulas: report of five cases and review of the literature. *Arch Surg* 2006; 391: 435-438.
276. Haedicke GJ, Sturim HS. Plantar fibromatosis: an isolated disease. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 296-300.
277. Hagberg H, Lamberg K, Astrom G. Alpha-2b interferon and oral clodronate for Gorham's disease. *Lancet* 1997; 350: 1822-1823.
278. Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: I. Simple CT estimates of extraocular muscle volume. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 674-677.
279. Hallin ES, Feldon SE. Graves' ophthalmopathy: II. Correlation of clinical signs with measures derived from computed tomography. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 678-682.
280. Hamilton PG. The prevalence of humeral epicondylitis: a survey in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1986; 36: 464-465.
281. Hamlin BR, Duffy GP, Trousdale RT, et al. Total knee arthroplasty in patients who have pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80A: 76-82.
282. Hammer F, Kenn W, Wesselmann, et al. Gorham-Stout disease - stabilization during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 350-353.
283. Harner SG. Orbital decompression techniques. In: Gorman CA, Campbell RJ, Dyer JA (eds.) *The eye and orbit in thyroid disease*. New York: Raven Press 1984: 221-230.
284. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51: 737-755.
285. Harrison MJ, Eisenberg MB, Ullman JS, et al. Symptomatic cavernous malformations affecting the spine and spinal cord. *Neurosurgery* 1995; 37: 195-205.
286. Hartweg H, Faust H, Renner K, et al. Zur Strahlentherapie der Gonarthrose. *Strahlentherapie* 1973; 145: 373-377.
287. Hassan MO, Olaizola MY. Ultrastructural observations on gynecomastia. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 624-630.
288. Hassenstein E. Strahlenbehandlung entzündlicher Erkrankungen-heute noch indiziert? *Med Klin* 1976; 71: 1117-1119.
289. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F et al. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol* 2012;62:543-552
290. Hauptmann A, Diemer T, Weidner W. Aktuelle Therapieoptionen der Induratio penis plastica. *Urologe* 2013; 52: 1406-1415
291. Hauri D, Zingg E. Mamillenbestrahlung bei Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms. *Schweiz med Wschr* 1971; 101: 571-572.

292. Hausmann R, Hauck E, Weidner W. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: no convincing results. *Akt Urologie* 2004; 35: 356-357.
293. Hautmann MG, Neumaier U, Kolbl O. Re-irradiation for painful heel spur syndrome. Retrospective analysis of 101 heels. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(3): 298-303. doi:10.1007/s00066-013-0462-7.
294. Hawke F, Burns J, Radford JA, du Toit V. Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(3):CD006801. doi:10.1002/14651858.CD006801.pub2.
295. Healy WL, Lo TC, DeSimone AA, Rask B, Pfeifer BA. Single-dose irradiation for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A comparison of doses of five hundred and fifty and seven hundred centigray. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(4): 590-595.
296. Heinze HG, Pickardt CR, Brand H. Strahlentherapie der endokrinen Ophthalmopathie mit 18 MeV-Bremsstrahlung. *Strahlenther* 1974; 148: 226-234.
297. Helvie WW, Ochsner SF. Radiation therapy in Peyronie's disease. *South Med J* 1972; 65: 1192-1196.
298. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776.
299. Herbst M, Regler G. Dupuytren'sche Kontraktur. Radiotherapie der Frühstadien. *Strahlentherapie* 1986; 161: 143-147.
300. 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): 1122-1128. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.042.
301. Heß F, Schnepfer E. Erfolg und Langzeitergebnisse der Strahlentherapie der Periarthritis humeroscapularis. *Radiologe* 1988; 28: 84-86.
302. Heß F. Die Strahlentherapie der Coxarthrose. *Radiologe* 1974; 14: 379-382.
303. Hess P, Bonmann KH. Die Röntgentherapie der Arthrosen, Spondylosen, der Periarthritis humeroscapularis und der Epicondylitis. *Strahlentherapie* 1955; 96: 75-81.
304. Hesselkamp J, Schulmeyer M, Wiskemann A. Röntgentherapie der Dupuytren'schen Kontraktur im Stadium I. *Therapiewoche* 1981; 31: 6337-6338.
305. Heufelder AE, Schworm HD, Hofbauer LC. Endokrine Orbitopathie: Aktueller Stand zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Ärztebl* 1996; 93: 1043-1049.
306. Heyd R, Dorn AP, Herkströter M, Rödel C, Müller-Schimpfle M, Fraunholz I. Bestrahlung in frühen Stadien des Morbus Ledderhose. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 24-29.
307. Heyd R, Micke O, Berger B, et al. Radiation therapy in the treatment of pigmented villonodular synovitis (PVNS). Results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 199-204.
308. Heyd R, Micke O, Seegenschmiedt MH. Stellenwert der externen Radiotherapie in der adjuvanten Behandlung der pigmentierten villonodulären Synovitis. *Z Orthop Unfallchir* 2011; 149: 677-682.
309. Heyd R, Micke O, Surholt C, et al. Radiation therapy for Gorham Stout syndrome: Results of national Patterns-of-care study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 179-185.
310. Heyd R, Rabeneck D, Dörnenburg O, et al. Gorham Stout syndrome of the pelvic girdle treated by radiation therapy. A case report. *Strahlenther Onkol* 2011; 187:140-143.
311. Heyd R, Schopohl B, Böttcher HD. Strahlentherapie bei der Periarthropathia humeroscapularis (PHS). Indikation, Technik, eigene Ergebnisse, Literaturübersicht. *Röntgenpraxis* 1998; 51: 403-412.
312. Heyd R, Schopohl B, Kirchner J, et al. Radiotherapy of epicondylopathy of the humerus. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 247-252.
313. Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, et al. Der Stellenwert der Strahlentherapie bei symptomatischen Wirbelkörperhämangiomen (sWKH). *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 430-435.
314. Heyd R, Seegenschmiedt MH, Rades D, et al. Radiotherapy for symptomatic vertebral hemangiomas. Results of a multicenter study and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 217-225.
315. Heyd R, Seegenschmiedt MH. Epicondylopathy humeri radialis: efficacy of radiation therapy. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 37-39.
316. Heyd R, Seegenschmiedt MH. Vertebral hemangioma (SVH). In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (Eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 425-440.
317. Heyd R, Strassmann G, et al. Radiotherapy in the management of inflammatory calcaneal heel spurs: results of a prospective study. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB (eds.): 15. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie, Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2001: 173-183.
318. Heyd R, Tselis N, Ackermann H, Röddiger SJ, Zamboglou N. Radiation Therapy for painful heel spurs. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 3-9.
319. Heyd R, Uher K, Straßmann G, Schneider L, Zamboglou N. Ergebnisse der analgetischen Radiotherapie beim inflammatorischen Fersensporn mit 6 MV Photonen. *Röntgenpraxis* 1999; 52: 26-32.
320. Heyden OD, Kindblom LG, Nielsen M. Disappearing bone disease. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59A: 57-61.
321. Hildebrandt G, Jahns J, Hindemith M, Spranger S, Sack U, Kinne RW, Madaj-Sterba P, Wolf U, Kamrad F. Effects of low dose radiation therapy on adjuvant induced arthritis in rats. *Int J Radiat Biol* 2000; 76: 1143-1153.
322. Hildebrandt G, Maggiorrella L, Rödel F, Rödel 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: 315-325.
323. Hildebrandt G, Radlingmayr A, Rosenthal S, et al. Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats. *Int J Radiat Biol* 2003; 79: 993-1001.
324. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, Alam CA, Colville-Nash PR, Trott KR. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 1998; 74: 367-378.
325. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, et al. Effects of low dose ionizing radiation on murine chronic granulomatous tissue. *Strahlentherapie Onkologie* 1998; 174: 580-588.

326. Hildebrandt G, Seed MP, Freemantle CN, et al. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Biol* 1998; 74: 367-378.
327. Hildebrandt G, Loppnow G, Jahns J, Hindemith M, Anderegg U, Saalbach A, Kamprad F. Inhibition of the iNOS pathway in inflammatory macrophages by low-dose X-irradiation in vitro. Is there a time dependence? *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 158-166.
328. Hill DR, Newman H, Phillips TL. Radiation therapy of desmoid tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 117: 84-89.
329. Hill R, Healy B, Holloway L, et al. Advances in kilovoltage x-ray beam dosimetry. *Phys Med Biol* 2014; 59: 183-231.
330. Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, et al. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol* 2001; 195: 624-630.
331. Hodges FM, Boyer RA. Roentgen therapy of bursitis. *Virginia Med Month* 1948; 75: 547-549.
332. Hoffmann W, Weidmann B, Schmidberger H, Niederle N, Seeber S, Bamberg M. The clinical picture and therapy of aggressive fibromatosis (desmoids). *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 235-241.
333. Holroyd I, Dillon M, Roberts GJ. Gorham's disease: a case (including dental presentation) of vanishing bone disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000; 89: 125-129.
334. Holt JE, O'Connor PS, Douglas JP, Byrne B. Extraocular muscle size comparison using standardized A-scan echography and computed tomography scan measurements. *Ophthalmology* 1985; 92: 1351-1355.
335. Holthusen H. Involvement of the NO/cyclic GMP pathway in bradykinin-evoked pain from veins in humans. *Pain* 1997; 69: 87-92.
336. Honger B, Schwegler N. Experience with prophylactic irradiation of the breast in prostate carcinoma patients being treated with estrogens. *Helv Chir Acta* 1980; 47: 427-430.
337. Hopewell JW, Robbins MEC, Van den Aardawg GJM, et al. The modulation of radiation-induced damage to pig skin by essential fatty acids. *British Journal Cancer* 1993; 58: 1-7.
338. Hornykewitsch T. Physikalische, chemische und histochemische Untersuchungen über die Wirkung von Röntgenstrahlen. *Strahlenther* 1952; 86: 175-207.
339. Horoschak M, Tran PT, Bachireddy P, et al. External beam radiation therapy enhances local control in pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 183-187.
340. Horst W, Glanzmann C. Diagnostik und Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. *Therapiewoche* 1982; 32: 4848-4855.
341. Horster FA, Wildmeister W. Endokrine Orbitopathie. *Dtsch Med Wschr* 1983; 108: 413-415.
342. Horton JL. In: Aird EG, Williams JR. In: Williams JR, Thwaites DI (Eds.): *Radiotherapy Physics in Practice*. Oxford Medical Publications: 1994.
343. Hu P, Yuan XG, Hu XY, et al. Gorham-Stout syndrome in mainland China: a case series of 67 patients and review of the literature. *J Zhejiang Univ Sci B* 2013; 14: 729-735.
344. Hueston JT. Dupuytren's contracture and occupation. *J Hand Surg [Am]* 1987; 12: 657-658.
345. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
346. Hulme JM, Welch V, de Bie R, Judd M, Tugwell P. Electromagnetic fields for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003523. DOI: 10.1002/14651858.CD003523.
347. Hurbli T, Char DH, Harris J. Radiation therapy for thyroid eye diseases. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 633-637.
348. ICRP (1991): 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Pergamon Press, Oxford 1991 - Deutsche Übersetzung: Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission 1990. G. Fischer: Stuttgart: 1993.
349. ICRP: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Annals of the ICRP*, 2008.
350. ICRU 42: Use of Computers in External Beam Radiotherapy Procedures with High-Energy Photons and Electrons, ICRU report 42, 1987.
351. ICRU 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, ICRU report 50, 1993. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, 1. September 1993.
352. ICRU 51: Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry, ICRU report 51, 1993.
353. ICRU 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50), ICRU report 62, 1999.
354. ICRU 71: Prescribing, recording and reporting Electron beam therapy, ICRU report 71, 2004.
355. ICRU Report Nr. 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, 1. September 1993.
356. Ilahi OA, Strausser DW, Gabel GT. Post-traumatic heterotopic ossification about the elbow. *Orthopedics* 1998; 21(3): 265-268.
357. Ilse Degreef. Collagenase Treatment in Dupuytren Contractures: A Review of the Current State Versus Future Needs. *Rheumatol Ther* 2016 Jun; 3(1): 43-51.
358. In: Zamboglou N, Lukas P, Kolotas G, in Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.): *Radioonkologie*. München: W. Zuckerschwerdt-Verlag: 2004.
359. Incrocci L, Hop CJ, Slob AK. Current sexual functioning in 106 patients with Peyronie's disease treated with radiotherapy 9 years earlier. *Urology* 2000; 56: 1030-1034.
360. Incrocci L, Hop WC, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy for Peyronie's disease, an European survey. *Acta Oncol* 2008; 47: 1110-1112.
361. Incrocci L, Wijnmaalen A, Slob AK, et al. Low-dose radiotherapy in 179 patients with Peyronie's disease: treatment outcome and current sexual functioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1353-1356.
362. Incrocci L. Peyronie's disease. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR et al. (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 193-208.
363. Ingelfinger FJ. The randomised clinical trial. *N Engl J Med* 1972; 287: 100-101.

364. Insall JN, Dorr LD, Scott WN. Rationale of the Knee Society Clinical Rating System. *Clin Orthop* 1989; 248: 13-14.
365. Jackson JBS. A boneless arm. *Boston Med Surg J* 1838; 18: 368-369.
366. Jacob I, Micke O, Willich N. Analgetische Bestrahlung bei Arthrosen der Finger und Hände. Dissertation, Universität Münster: 2009.
367. Jacobeit J, Kliesch S. Diagnostik und Therapie der Gynäkomastie. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2009; 6: 63-67.
368. Jacobsen DH, Gorman CA. Diagnosis and management of endocrine ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 1985; 69: 973-988.
369. Jaffe HL, Lichtenstein L, Sutro CJ. Pigmented villonodular synovitis, bursitis, and tenosynovitis. A discussion of the synovial and bursal equivalents of the tenosynovial lesion commonly noted as xanthoma, xanthoranoloma, giant cell tumor or myeloplaxoma of the tendon sheath lesion itself. *Arch Pathol* 1941; 31: 731-765.
370. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravatinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003; 14: 181-190.
371. Jansen JT, Broerse JJ, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt MH. Estimation of the carcinogenic risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. *Radiother Oncol* 2005; 76(3): 270-277.
372. Jansen JTM, Broerse JJ, Zoetelief J, Klein C, Seegenschmiedt MH. Estimation of the carcinogenic risk of radiotherapy of benign diseases from shoulder to heel. *Radiother Oncol* 2005; 76: 270-277.
373. Johnson GW, Cadwallader K, Scheffel SB, Epperly TD. Treatment of lateral epicondylitis. *Am Fam Physician* 2007; 76: 843-848.
374. Johnston RE, Collis S, Peckham NH, et al. Plantar fibromatosis: literature review and unique case report. *J Foot Surg* 1992; 31: 400-406.
375. Jones A. Orbital x-ray therapy of progressive exophthalmos. *Br J Radiol* 1951; 24: 637-646.
376. Jones DL, Erhard RE. Diagnosis of trochanteric bursitis versus femoral neck stress fracture. *Phys Ther* 1997; 77: 58-67.
377. Jordan JL, Holden MA, Mason EEJ, Foster NE. Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD005956. DOI: 10.1002/14651858.CD005956.pub2.
378. Jorring K. Osteoarthritis of the hip. Epidemiology and clinical role. *Acta Orthop Scand* 1980; 51: 523-530.
379. Jung H, Streffer C. Strahlenkarzinogenese. In: Freyschmidt J, Schmidt T (Hrsg.): *Handbuch diagnostische Radiologie, Band 1*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2001: 235-247.
380. Jung H. Die Risiken der Röntgendiagnostik. *Röntgenstrahlen* 1991; 66, 46-53.
381. Jung H. Gibt es Strahlenrisiken bei niedrig dosierter Radiotherapie? Oder: Was sage ich Ärzten und Patienten? In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB (Hrsg.): *Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen*. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2000: 5-11.
382. Jung H. Strahlenrisiken. In: Ewen K, *Moderne Bildgebung* (Hrsg.): Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 1998: 24-44.
383. Junghanns H. Über die Häufigkeit gutartiger Geschwülste in den Wirbelkörpern (Angiome, Lipome, Osteome). *Arch Klin Chir* 1932; 169: 204-212.
384. Juntermanns B, Cyrek AE, Bernheim J, Hoffmann JN. Management von Lymphfisteln in der Leistenregion aus chirurgischer Sicht. *Chirurg* 2017; 88: 582-586. DOI 10.1007/s00104-017-0378-3.
385. Kadhun M, Smock E, Khan A, Fleming A. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. *J Hand Surg Eur Vol.* 2017 Sep; 42(7): 689-692.
386. Kagan AR. Back to the future: reexploring radiotherapy for benign disease. *Front Radiat Ther Oncol* 2001; 35: 18-22.
387. Kahaly G, Förster G, Pitz S, Rösler HP, Mann W. Aktuelle interdisziplinäre Diagnostik und Therapie der endokrinen Orbitopathie. *Dtsch Med Wschr* 1997; 122: 27-32.
388. Kahaly G, Hansen C, Felke B, Dienes HP. Immunohistochemical staining of retrobulbar adipose tissue in Graves' ophthalmopathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 73: 53-62.
389. Kahaly G, Rösler HP, Kutzner J, et al. Radiotherapy for thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (Suppl. 5): 201-207.
390. Kahaly G, Rösler HP, Pitz S, et al. Low versus high dose radiotherapy for Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 102-108.
391. Kahaly G, Stover C, Otto E, et al. Glycosaminoglycans in thyroid associated ophthalmopathy. *Autoimmunity* 1992; 13: 81-88.
392. Kalichman L, Bannuru RR, Severin M, Harvey W. Injection of botulinum toxin for treatment of chronic lateral epicondylitis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40: 532-538.
393. Kalman PG, Walker PM, Johnston KW. Consequences of groin lymphatic fistulae after vascular reconstruction. *Vasc Surg* 1991; 25: 210-213.
394. Kaltenborn A, Carl UM, Hinsche T, Nitsche M, Hermann RM. Low-dose external beam radiotherapy for greater trochanteric pain syndrome: Target volume definition and treatment outcome. *Strahlenther Onkol* 2017, 193(4): 260-268.
395. Kamath SS, Parsons JT, Marcus RB, Zlotecki RA, Scarborough MT. Radiotherapy for local control of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 325-328.
396. Kammerer R, Bollmann G, Schwenger P, et al. The results of radiotherapy of epicondylitis humeri using different dosages. *Radiobiol Radiother* 1990; 31: 503-507.
397. Kammerer R. Radiotherapy of induratio penis plastica. *Z Urol Nephrol* 1988; 81: 323-328.
398. Kao SCS, Kandler DL, Nugent RA, et al. Radiotherapy in the management of thyroid orbitopathy. *Computed tomography and outcomes*. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 819-823.
399. Karakousis CP, Mayordomo J, Zografos GC, Driscoll DL. Desmoid tumors of the trunk and extremity. *Cancer* 1993; 72: 1637-1641.
400. Karami M, Soleimani M, Shiari R. Pigmented villonodular synovitis in pediatric population: review of literature and a case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018; 16: 6.
401. Karlsson U, Kirby T, Orrison W, et al. Ocular globe topography in radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 33: 705-712.
402. Kashuk KB, Pasternack WA. Aggressive infiltrating plantar fibromatosis. *JAPA* 1981; 70: 491-496.

403. Kaufman J, Messazos B, Sharples-Blissland N, Cameron F. Extreme physiological gynaecomastia in the neonate: Observation not intervention. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 1030-1032.
404. Kazim M, Trokel S, Moore S. Treatment of acute Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 1443-1448.
405. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R. Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation und Langzeitergebnisse. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27-35.
406. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapie bei schmerzhaften degenerativ-entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 243-250.
407. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapie bei schmerzhaften und degenerativ entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 243-250.
408. Keim H. Report on Irradiation of Inflammations with the Telecobalt Apparatus. *Strahlenther* 1965; 127: 49-52.
409. Keinert K, Schumann E, Sell HJ. Die Strahlentherapie der Epicondylitis humeri. *Dtsch Gesundheitsw* 1975; 30: 224-226.
410. Kelami A. Classification of Peyronie's disease. In: Kelami A, Pryor-JP (Eds.): „Progress in reproductive biology and medicine“. Basel 1977: Karger-Verlag: 109-112.
411. Keller S, Müller K, Kortmann RD, Wolf U, Hildebrandt G, Liebmann A, Micke O, Flemming G, Baaske D. Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthrosis: experiences from a retrospective East German bicenter study. *Radiat Oncol* 2013; 8: 29.
412. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-501.
413. Kennerdell JS. Orbital decompression: an overview. In: Wall JR, How J (eds.): Graves' ophthalmopathy. Cambridge: Blackwell Scientific Publications 1990: 159-170.
414. Kern P, Keilholz L, Forster C, Seegenschmiedt MH, Sauer R Herrmann M. In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose-dependence. *Int J Radiat Biol* 1999; 75: 995-1003.
415. Kern PM, Keilholz L, Forster C, et al. UVB-irradiated T-cells undergoing apoptosis lose L-selectin by metalloprotease-mediated shedding. *Int J Radiat Biol* 2000; 76: 1265-1271.
416. Kern PM, Keilholz L, Forster C, Hallmann R, Herrmann M Seegenschmiedt MH. Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother Oncol* 2000; 54: 273-282.
417. Ketchum LD, Donahue TK. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetone. *J Hand Surg* 2000; 25: 1157-1162.
418. Keus R, Bartelink H. The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. *Radiother Oncol* 1986; 7: 1-5.
419. Kiel KD, Suit HD. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Cancer* 1984; 54: 2051-2055.
420. Kienapfel H, Koller M, Wüst A, Sprey C, Merte H, Engenhardt-Cabillic R, Griss P. Prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty: a prospective randomised study comparing postoperative radiation therapy with indomethacin medication. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119(5-6): 296-302.
421. Kier R. Magnetic resonance imaging of plantar fasciitis and other causes of heel pain. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2: 97-107.
422. Kim BJ, Kim TH, Kim DJ, et al. A successfully treated case of gorham-stout syndrome with sternal involvement. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 48: 90-94.
423. Kim DH, Byun IH, Lee WJ, et al. Surgical Management of Gynecomastia: Subcutaneous Mastectomy and Liposuction. *Aesthetic Plast Surg* 2016; 40: 877-884.
424. Kim JW, Chun CH, Shim DM, et al. Arthroscopic treatment of lateral epicondylitis: comparison of the outcome of ECRB release with and without decortication. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19: 1178-1183.
425. Kim JW, Lee KH, Woo YJ, et al. The Effect of Systemic Steroids and Orbital Radiation for Active Graves Orbitopathy on Postdecompression Extraocular Muscle Volume. *Am J Ophthalmol* 2016; 171: 11-17.
426. King DJ. A case resembling skeletal hemangiomas of the lower extremity. *J Bone Joint Surg Am* 1946; 28A: 623-628.
427. King JC, Mahaffey CK. Treatment of peritendinitis: its diagnosis and treatment. *South Med J* 1953; 46: 469-474.
428. Kinyoun JL, Orcutt JC. Radiation retinopathy. *JAMA* 1987; 258: 610-611.
429. Kinzbrunner B, Ritter S, Domingo J, Rosenthal CJ. Remission of rapidly growing desmoid tumors after tamoxifen therapy. *Cancer* 1983; 52: 2201-2204.
430. Kirschner MJ, Sauer R. The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumors. *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 77-82.
431. Klein I, Klemes IS. Treatment of peritendinitis calcarea in the shoulder joint. *Radiology* 1941; 37: 325-330.
432. Klein I. Treatment of peritendinitis calcarea of the shoulder joint by roentgen irradiation. Report of one hundred cases. *Am J Roentol* 1946; 56: 366-375.
433. Klein WA, Miller HH, Anderson M, DeCosse JJ. The use of indomethacin, sulindac, and tamoxifen for the treatment of desmoid tumors associated with familial polyposis. *Cancer* 1987; 60: 2863-2868.
434. Klevenhagen SC, Thwaites DI, Aukett RJ. Kilovoltage X-rays, In: Williams JR, Thwaites DI (Eds.): Radiotherapy Physics in Practice. Oxford UK: Oxford University Press 2000: 99-117.
435. Klinken L. Die Periarthritis humeroscapularis und ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen. *Strahlenther* 1943; 72: 474-499.
436. 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. doi: 10.1186/2193-1801-3-21.
437. Koeppen D, Bollmann G, et al. A contribution to dose-response relationship in roentgentherapy. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (Sondernr. 1): 91.
438. Kogelnik HD. Surgery versus radiotherapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors. A comparative review of 22 articles. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 541-542.
439. Köhler A, Zimmer EA. Grenzen des Normalen und Anfänge des pathologischen Röntgenbildes im Skelett, 11. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1967: 88-91.
440. Köhler AH. Die Strahlentherapie der Dupuytren'schen Kontraktur. *Radiobiol Radiother* 1984; 25: 851-853.

441. Kölbl O, Alberti WE, Seegenschmiedt MH. Heterotopic Ossification Prophylaxis - The Hip. In: Makoski HB, Trott KR, Brady LW Seegenschmiedt MH (Eds.): Radiotherapy for Non-Malignant Disorders. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag 2008: 357-372.
442. Kölbl O, Flentje M, Eulert J, Barthel T, Knelles D, Kraus U. Prospective study on the prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. Non-steroidal anti-inflammatory agents versus radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 677-682.
443. Kölbl O, Knelles D, Barthel T, Raunecker F, Flentje M, Eulert J. Preoperative irradiation versus the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following total hip replacement: the results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2): 397-401.
444. Kong A, Van der Vliet A, et al. MRI and US of gluteal tendinopathy in greater trochanteric pain syndrome. *Eur Radiol* 2007; 17: 1772-1783.
445. Konishi J, Iida Y, Kasagi K, et al. Clinical evaluation of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Jpn* 1986; 33: 637-644.
446. Koppenfels RV. Die Strahlenbehandlung entzündlicher und degenerativer Erkrankungen im Schulterbereich. *Orthop Prax* 1975; 11: 321-324.
447. Koren H, Alth G, Schenk GM, et al. Induratio penis plastica: effectivity of low-dose radiotherapy at different clinical stages. *Urol Res* 1996; 24: 245-248.
448. Kotwal PP, Gupta V, Malhorta R. Giant-cell tumor of the tendon sheath. Is radiotherapy indicated to prevent recurrence after surgery? *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82B: 571-573.
449. Koxarthrose. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO). 2009; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 033/001: Entwicklungsstufe: 3.
450. Kratzman EA, Frankel RS. Roentgen therapy of peritendinitis calcarea of the shoulder. A study of 220 cases with late results. *Radiology* 1952; 59: 827-830.
451. Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 259-278.
452. Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS, Kraemer HC. Non-thyroidal complications of Graves' disease: perspective on pathogenesis and treatment. In: Pinchera A, Ingbar S, McKenzie J, Fenzi G (eds.): Thyroid autoimmunity. Pisa: Plenum Press 1987: 263-269.
453. Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS. Graves' ophthalmopathy. In: Krieger DT, Bardin WC (eds.): Current therapy in endocrinology 1983 - 1984. Toronto: Becker-Mosby 1983: 104-109.
454. Kriss JP, Petersen IA, Donaldson SS, McDougall IR. Supervoltage orbital radiotherapy for progressive Graves' ophthalmopathy: results of a twenty year experience. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121: 154-159.
455. Kroot EJ, Kraan MC, Smeets TJ, Maas M, Tak P, Wouters JM. Tumor necrosis factor alpha blockage in treatment resisting pigmented villonodular synovitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 497-499.
456. Kulaylat MN, Karakousis CP, Keaney CM, McCorvey D, Bem J, Ambrus Sr JL. Desmoid tumour: a pleomorphic lesion. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 487-497.
457. Kutzner J, Schneider L, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of keloids. Patterns of care study - results. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 54-58.
458. Lahme S. Peyronie's disease. Unimed-Science-Verlag: 2005.
459. Lalam RK, Cribb GL, Cassar-Pullicino VN, et al. Radiofrequency thermos-ablation of PVNS in the knee: initial results. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 1777-1784.
460. Lanari A. Effect of progesterone on desmoid tumors (aggressive fibromatosis). *N Engl J Med* 1983; 309: 1523.
461. Landers PA, Yu GV, White JM, et al. Recurrent plantar fibromatosis. *J Foot Ankle Surg* 1993; 32: 85-93.
462. Landthaler M, Kodalle W, Braun-Falco O. Soft-roentgen radiotherapy of induratio penis plastica. *Hautarzt* 1983; 34: 171-174.
463. Large M, Hehlgans S, Reichert S, Gaipl US, Fournier C, Rodel C, Weiss C, Rodel F. Study of the anti-inflammatory effects of low-dose radiation: The contribution of biphasic regulation of the antioxidative system in endothelial cells. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 742-749.
464. Large M, Reichert S, Hehlgans S, Fournier C, Rodel C, Rodel F. A non-linear detection of phospho-histone H2AX in EA.hy926 endothelial cells following low-dose X-irradiation is modulated by reactive oxygen species. *Radiat Oncol* 2014; 9: 80.
465. Larson D, Jerosch-Herold C. Clinical effectiveness of postoperative splinting after surgical release of Dupuytren's contracture: systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 104-111.
466. Larsson LG, Sundbom CM. Roentgen irradiation of the male breast. *Acta Radiol* 1962; 58: 253-256.
467. Lattman I. Treatment of subacromial bursitis by roentgen irradiation. *Am J Roentol* 1936; 36: 55-60.
468. Lattomus WW, Hunter LM. Roentgen therapy of subdeltoid bursitis. *Delaware State Med J* 1949; 21: 115-117.
469. Leclerc A, Landre MF, Chastang JF, et al. Upper-limb disorders in repetitive work. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 268-278.
470. Ledderhose G: Zur Pathologie der Aponeurose des Fußes und der Hand. *Langenbecks Arch Klin Chir* 1897, 55: 664-712.
471. Lee SR, Lee SG, Byun GY, et al. Clinical characteristics of asymmetric ailateral Gynecomastia: suggestion of desirable surgical method based on a single-institution experience. *Aesthetic Plast Surg* 2018; 10, s00266-018-1102-1105.
472. Lee SY, McKeon P, Hertel J. Does the use of orthoses improve self-reported pain and function measures in patients with plantar fasciitis? A meta-analysis. *Physical therapy in sport: official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine*. 2009; 10(1): 12-18. doi: 10.1016/j.ptsp.2008.09.002.
473. Leer JW, van Houtte P, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of non-malignant disorders: Where do we stand? *Radiother Oncol* 2007; 83: 175-177.
474. Leer JW, van Houtte P, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of non-malignant disorders: where do we stand? *Radiother Oncol* 2007; 83: 175-177.



475. Leibel SA, Wara WM, Hill DR, et al. Desmoid tumors: local control and patterns of relapse following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1167-1171.
476. Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol* 2000; 73: 21-25.
477. Lequesne MG, et al. "Pain or Discomfort", "Maximum Walking Distance", "Activities of daily living" Indexes of Severity for Osteoarthritis of the Hip and Knee. Validation-Value in Comparison With Other Assessment Tests. *Scand J Rheumatol* 1987; 65 Suppl: 85-89.
478. Leszek M, Grygutis I, Zajac P, et al. An Evaluation of Radiotherapy Effectiveness for Epicondylitis Humeri (EPH). *Ortop Traumatol Rehabil* 2015; 17: 471-479.
479. Levels of Evidence and Grades of Recommendation (2001). Centre for Evidence-Based Medicine. [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).
480. Liebmann A, Hindemith M, Jahns J, et al. Low-dose X-irradiation of adjuvant-induced arthritis in rats. Efficacy of different fractionation schedules. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 165-172.
481. Lieviense A, Bierma-Zeinstra S, Schouten B, et al. Prognosis of trochanteric pain in primary care. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 199-204.
482. Lindner H, Freisleder R. Langzeitergebnisse der Bestrahlung von degenerativen Gelenkerkrankungen. *Strahlentherapie* 1982; 158: 217-223.
483. Little CV, Parsons T, Logan S. Herbal therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD002947. DOI: 10.1002/14651858.CD002947.
484. Little H. Trochanteric bursitis: a common cause of pelvic girdle pain. *Canad Med Assoc J* 1979; 120: 456-458.
485. Lloyd WC, Leone CR. Supervoltage orbital radiotherapy in 36 cases of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1992; 113: 374-380.
486. Lo TC, Healy WL. Re-irradiation for prophylaxis of heterotopic ossification after hip surgery. *Br J Radiol* 2001; 74(882): 503-506.
487. Lodermann B, Wunderlich R, Frey S, Schorn C, Stangl S, Rodel, Keilholz L, Fietkau R, Gaipl US, Frey B. Low dose ionising radiation leads to a NF-kappaB dependent decreased secretion of active IL-1beta by activated macrophages with a discontinuous dose-dependency. *Int J Radiat Biol Phys* 2012; 88: 727-734.
488. Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. Lymphzysten und lymphkutane Fisteln: pretherapeutische Beurteilung durch Magnet-Resonanz-Lymphographie. *Br J Radiol* 2004; 84: 714-718.
489. Lorenz K, Abuazab M, Sekulla C, Nguyen-Thanh P, Brauckhoff M, Dralle H. Management von Lymphfisteln in der Schilddrüsenchirurgie. *Langenbecks Archives of Surgery* 2010; 395(7): 911-917.
490. Lorimier AA de. Roentgen therapy in acute Para-arthritis. *Am J Roentol* 1937; 38: 178-195.
491. Lou J, Wang S, Liu S, Xing G. Effectiveness of Extracorporeal Shock Wave Therapy Without Local Anesthesia in Patients With Recalcitrant Plantar Fasciitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2017;96(8):529-34. doi:10.1097/PHM.0000000000000666.
492. Luck JV. Dupuytren's contracture. *J Bone Jt Surg* 1959; 41-A: 635-664.
493. Ludvik W, Wasserburger K. The radium therapy of the induratio penis plastica. *Z Urol Nephrol* 1968; 61: 319-325.
494. Lukacs S, Braun Falco O, Goldschmidt H. Radiotherapy of benign dermatoses: indication, practice and results. *J Derm Surg Oncol* 1978; 4: 620-625.
495. Lustenberger DP, Ng VY, Best TM, et al. Efficacy of treatment of trochanteric bursitis: a systematic review. *Clin J Sports Med* 2011; 21: 447-453.
496. Ma CM, Coffey CW, DeWerd LA et al. AAPM Protocol for 40-300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology. *Med. Phys* 2001; 28: 868-893.
497. Mahlstedt J. Radiosynoviorthese - interdisziplinärer Stellenwert. In: Seegenschmiedt MH, Micke O (Hrsg.): 37. Kolloquium Radioonkologie Strahlentherapie - Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. Altenberge: DiploDocus-Verlag 2005: 173-183.
498. Malis I, Cooper JF, Wolever TS. Breast irradiation in patients with carcinoma of the prostate. *J Urol* 1969; 102: 336-337.
499. Mann LS. Treatment of subdeltoid bursitis with roentgen therapy. *J Int Coll Surg* 1952; 18: 385-388.
500. Mantell BS. The management of benign conditions. In: Hope-Stone HF (Ed.)-Radiotherapy in Clinical Practice. London: Butterworths 1986: 384-399.
501. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Role of orbital radiotherapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97: 332-337.
502. Marcocci C, Bartalena L, Bruno-Bossio G, et al. Orbital radiotherapy of endocrine ophthalmopathy. Why and when. In: Kahaly G. (ed.): *Endocrine ophthalmopathy. Molecular, immunological and clinical aspects*. Basel: Karger 1993: 131-141.
503. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systematic cortico-steroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 33-42.
504. Martin CL. Long time study of patients with peyronie's disease treated with irradiation. *Amer J Roentgenol* 1972; 114: 492-497.
505. Masih S, Antebi A. Imaging of pigmented villonodular synovitis. *Sem Musculoskeletal Radiol* 2003; 7: 205-216.
506. Mayer R, Sminia P, McBride W, et al. Lymphatic fistulas: obliteration by low-dose radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 660-664.
507. Mazonakis M, Tzedakis A, Lyraraki E, Damilakis J. Organ-specific radiation-induced cancer risk estimates due to radiotherapy for benign pigmented villonodular synovitis. *Phys Med Biol* 2016; 61: 6400-6412.
508. McFarlane RM, Mc Grouther DA, Flint MH. Dupuytren's disease. *Biology and Treatment*. Edinburgh: Ch. Livingstone 1990: 201-239.
509. McCurrach AC, Norton GI, Bouchard J. Subacromial bursitis. A classification and evaluation of the results of roentgen therapy. *Canad Med Assoc J* 1949; 61: 39-44.
510. McDermott MT, Hofeldt FD, Kidd GS. Tamoxifen for painful idiopathic gynecomastia. *South Med J* 1990; 83: 1283-1285.
511. McLeod DG, Iversen P. Gynecomastia in patients with prostate cancer: a review of treatment options. *Urology* 2000; 56: 713-720.

512. Meineke V, Uebler C, Köhn FM, et al. Radiotherapy in benign diseases: Morbus Peyronie. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 181-186.
513. Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome. *Cancer* 1999; 86: 2045-2052.
514. Metzger H, Junker A, Voss AC. Die Bestrahlung der Brustdrüsen als Prophylaxe der östrogeninduzierten Gynäkomastie beim Prostatakarzinom. *Strahlenther* 1980; 156: 102-104.
515. Meyer-Clement M. Epicondylopathia humeri radialis et ulnaris - eine Berufskrankheit? In: Orthopädisches Forschungsinstitut (Hrsg.): Münsteraner Sachverständigengespräche: Beurteilung und Begutachtung Schulter-Arm-Schmerz. Darmstadt: Steinkopf Verlag 2005: 89-110.
516. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: 152-162.
517. Michael JWP. Schlusswort. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: 604-605.
518. Micke O, Mücke R, Seegenschmiedt M.H. Guidelines for radiation therapy for non- malignant disease: Update on current concepts - focus and methods. *Strahlenther Onkol* 2011; 187 (Sondernr. 1): 16.
519. Micke O, Seegenschmiedt MH, Adamietz IA, Kundt G, Fakhrian K, Schaefer U, Muecke R; German Cooperative Group on Radiotherapy for Nonmalignant Diseases (GCG-BD). Low-Dose Radiation Therapy for Benign Painful Skeletal Disorders: The Typical Treatment for the Elderly Patient? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(4): 958-963.
520. Micke O, Seegenschmiedt MH, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign D. Radiotherapy in painful heel spurs (plantar fasciitis)-results of a national patterns of care study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 58(3): 828-43. doi:10.1016/S0360-3016(03)01620-1.
521. Micke O, Seegenschmiedt MH. Consensus Guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 496-513.
522. Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy in painful plantar heel spurs (plantar fasciitis) - Results of a national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 828-843.
523. Micke O, Ugrak E, Bartmann S, Adamietz IA, Schäfer U, Bückler R, Kisters K, Seegenschmiedt MH, Fakhrian K, Mücke R. Radiotherapy for calcaneodynia, achillodynia, painful gonarthrosis, bursitis trochanterica, and painful shoulder syndrome - Early and late results of a prospective clinical quality assessment. *Radiation Oncology* 2018; 13: 71.
524. Micke O, Ernst-Stecken A, Mücke R, et al. Calcaneodynia; plantar and dorsal heel spur/heel spur syndrome. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, et al. (eds.). *Radiotherapy for non-malignant disorders*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 295-316.
525. Miller ML, Goldberg SH, Bullock JD. Radiation retinopathy after radiotherapy for thyroid-related ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 600-601.
526. Millesi H. Dupuytren Kontraktur. In: Nigst H, Buck-Gramcko D, Millesi H (Hrsg.): *Handchirurgie*, Bd. I. Stuttgart-New York: Thieme-Verlag 1981: 1500-1557.
527. Milone FP, Copeland MM. Calcific tendonitis of the shoulder joint. Presentation of 136 cases treated by irradiation. *Am J Roentol* 1961; 85: 901-913.
528. Minten MJ, Mahler EA, Leseman-Hoogenboom MM, Boks SS, Bijlsma JW, Kloppenburg M, Leer JW, Poortmans PM, van den Hoogen FH, den Broeder AA, van den Ende CH. Low-dose radiation therapy as treatment for hand and knee osteoarthritis: two double-blinded RCT'S. *Osteoarthritis and Cartilage* 2018; Volume 26, Supplement 1: 329-330.
529. Mira JG, Chahbazian CM, del Regato JA. The value of radiotherapy for Peyronie's disease: presentation of 56 new case studies and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 161-166.
530. Mirabell R, Suit HD, Mankin HJ, et al. Fibromatoses: from surgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 535-540.
531. Mitrov G, Harbrov I. Unsere Erfahrungen mit der Strahlenbehandlung von nichttumorartigen Erkrankungen. *Radiobiol Radiother* 1967; 8: 419-422.
532. Mohr W. Die pigmentierte villonuläre Synovitis - eine Übersicht unter Berücksichtigung von 166 Beobachtungen. *Pathologie* 1992; 13: 314-321.
533. Mohr Z, Hirche C, Gretschel S, Bembenek A. Risikofaktoren für Lymphfisteln nach ilioinguinaler Lymphadenektomie im Rahmen einer isolierten Extremitätenperfusion und deren potenzielle klinische Relevanz. *Zentralblatt für Chirurgie* 2011; 136(4): 386-390.
534. Möller G, Priemel M, Amling M, et al. The Gorham-Stout syndrome (Gorham's massive osteolysis). A report of six cases with histopathological findings. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81B: 501-506.
535. Morrey BF. Functional evaluation of the elbow. In: Morrey B.F. (Ed.): *Elbow and its Disorders*. Philadelphia: Saunders-Verlag 1985: 73-91.
536. Morvay E. Zur Behandlung der Epicondylitis humeri. *Wien Med Wochenschr* 1953; 41: 766-768.
537. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial plus lateral and by coronal approach. *Ophthalmology* 1990; 97: 636-641.
538. Mourits MP. Randomized double blind trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in Graves' orbitopathy. *Int Symposium on Graves' ophthalmopathy*. Amsterdam, NL, Nov 27-28: 1998.
539. Moyer KE, Banducci DR, Graham WP 3rd, et al. Dupuytren's disease: physiologic changes in nodule and cord fibroblasts through aging in vitro. *Plast Recon Surg* 2002; 110: 187-193.
540. Mücke R, Micke O, Reichl B, Heyder R, Prott FJ, Seegenschmiedt MH, Glatzel M, Schneider O, Schäfer U, Kundt G. Demographic, clinical and treatment related predictors for event-free probability following low-dose radiotherapy for painful heel spurs - a retrospective multicenter study of 502 patients. *Acta Oncol* 2007; 46: 239-246.
541. Mücke R, Seegenschmiedt MH, Heyd R, et al. Strahlentherapie bei schmerzhafter Kniegelenksarthrose - Ergebnisse einer deutschen Patterns of Care Studie. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 7-17.

542. Mühmer M, Bostelmann R, Sarikaya-Seiwert S., et al. Clinical and radiological presentation of spinal. Epidural haemangiomas: clinical series in a tertiary care centre during a 10-year period. *Eur Spine J* 2014; 23: 404-410.
543. Mulhall JP, Branch J, Lubrano T, Shankey TV. Radiation increases fibrogenic cytokine expression by Peyronie's disease fibroblasts. *J Urol* 2003; 170: 281-284.
544. Mulhall JP, Hall M, Broderick GA et al. Radiation therapy in Peyronie's disease. *J Sex Med* 2012; 9: 1435-1441.
545. Munck AF, Rosenschold P, Nilsson P, Knoos T. Kilovoltage x-ray dosimetry - an experimental comparison between different dosimetry protocols. *Phys Med Biol* 2008; 53: 4431-4442.
546. Murrel GAC, Francis MJO. Oxygen free radicals and Dupuytren's disease. In: Berger A, Delbrück A, Brenner P, Hinzmann R (eds.): Dupuytren's disease. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 1994: 227-234.
547. Mustakallio S, Laitinen H. Über die Insertionsschmerzen, ihre Diagnostik und Behandlung. *Acta Radiol* 1939; 20: 427-437.
548. Myers BW, Masi AT, Feigenbaum SL. Pigmented villonodular synovitis and tendosynovitis: a clinical and epidemiologic study of 166 cases and literature review. *Medicine* 1980; 59: 223-228.
549. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, et al. Graves' ophthalmopathy: MR evaluation of 10 Gy versus 24 Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. *Radiology* 1996; 196: 857-862.
550. Nassar WA, Bassiony AA, Eighazaly HA. Treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with combined surgical and radiosynovectomy. *HSSJ* 2009; 5: 19-23.
551. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2010) IPG368 Radiation therapy for early Dupuytren's disease: guidance. <http://guidance.nice.org.uk/IPG368/Guidance/pdf/English>. 24 November 2010.
552. Neer CS. Anterior acromioplasty for chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. *J Bone Joint Surg Am* 1972; 54: 41-50.
553. Neu B, Gauss G, Haase W, Dentz J, Husfeldt KJ, Strahlentherapie von Lymphfisteln und Lymphozelen, *Strahlenther Onkol* 2000; 176(1): 9-15.
554. Neu B, Sautter V, Momm F, et al. Radiotherapy for prevention and therapy of gynecomastia due to antiandrogen treatment in prostate cancer patients. A patterns-of-care study. *Strahlenther Onkol* 2011; 187: 771-777.
555. Newland L, Kong K, Gallagher R, et al. Disappearing bones: a case of Gorham-Stout disease. *Pathology* 2008; 40: 420-422.
556. Nguyen JP, Djindjian M, Pavlovitch JM, et al. Hémangiomes vertébraux avec signes neurologiques. Les résultats thérapeutiques. *Enquête de la S.N.F. Neurochirurgie* 1989; 35: 298-305.
557. Nieder C, Pawinski A, Andratschke NH, Molls M. Can prophylactic breast irradiation contribute to cardiac toxicity in patients with prostate cancer receiving androgen suppressing drugs? *Radiat Oncol* 2008; 3: 2.
558. Niewald M, Holtmann H, Prokein B, Hautmann MG, Rosler HP, Graeber S, et al. Randomized multicenter follow-up trial on the effect of radiotherapy on painful heel spur (plantar fasciitis) comparing two fractionation schedules with uniform total dose: first results after three months' follow-up. *Radiat Oncol* 2015; 10: 174. doi:10.1186/s13014-015-0471-z.
559. Niewald M, Seegenschmiedt MH, Micke O, et al. Randomized multicenter trial on the effect of radiation therapy on plantar fasciitis (painful heel spur) comparing a standard dose with a very low dose - mature results after 12 months follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 455-462.
560. 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. doi:10.1186/1748-717X-3-27.
561. Niewald M, von Wenzlawowicz K, Fleckenstein J, et al. Results of Radiotherapy for Peyronie's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 228-262.
562. Niewald, M. Güssbacher C, Fleckenstein J, et al. Strahlentherapie der Induratio penis plastica - Ergebnisse einer bundesweiten Patterns of Care Studie. *J Urol Urogynäkol* 2007; 14: 9-13.
563. Nikolaou VS, Chytas D, Korres D, Efstathopoulos N. Vanishing bone disease (Gorham-Stout syndrome): A review of a rare entity. *World J Orthop* 2014; 5: 694-698.
564. Nugent RA, Belkin RI, Neigel RM, et al. Graves' orbitopathy: Correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990; 177: 675-682.
565. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR (Jr.), Turrisi AT, 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000; 88: 1517-1523.
566. Nygaard B, Specht L. Transitory blindness after retrobulbar irradiation of Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1998; 351: 725-726.
567. O'Sullivan B, Cummings B, Catton C, et al. Outcome following radiation treatment for high-risk pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 777-786.
568. Obaid H, Connell D. Cell therapy in tendon disorders: what is the current evidence? *Am J Sports Med* 2010; 38: 2123-2132.
569. O'Brien-Ladner A, Nelson ME, Kimler BF, et al. Release of interleukin 1 by human alveolar macrophages after in vitro irradiation. *Radiat Res* 1993; 136: 37-41.
570. O'Connell JX, Fanburg JC, Rosenberg AE. Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis: immunophenotype suggests a synovial cell origin. *Hum Pathol* 1995; 26: 771-775.
571. Oehler W, Hentschel B. Niedrigdosierte analgetische Radiotherapie von Arthrosen. *Ärzteblatt Thüring* 2000; 11: 92-95.
572. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, et al. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 2017; 49(10): 739-747.
573. Ogawa R, Hikata T, Mikami S, et al. Total en bloc spondylectomy for locally aggressive vertebral hemangioma causing neurological deficits. *Case Rep Orthop* 2015; 2015: 724364. doi: 10.1155/2015/724364. Epub 2015 Mar 30.
574. Ogilvie-Harris DJ, McLean J, Zarnett ME. Pigmented villonodular synovitis of the knee. The results of total arthroscopic synovectomy, partial, arthroscopic synovectomy, and arthroscopic local excision. *J Bone Joint Surg Am* 1992; 74A: 119-123.
575. Okuno SH, Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 1134-1135.
576. Olausson M, Holmedal O, Lindbaek M, Brage S. Physiotherapy alone or in combination with corticosteroid injection for acute lateral epicondylitis in general practice: a protocol for a randomised, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 152.

577. Olivetto IA, Ludgate CM, Allen LH, Rootman J. Supervoltage radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: CCABC technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2085-2090.
578. Olschewski T, Klein H. Funktionelle Radiotherapie bei der Bursitis trochanterica. *Strahlenther Onkol* 2010; 186 (Sondernr. 1): 40.
579. Oppenkowski R, Seegenschmiedt MH. Pigmented villonodular synovitis. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott K-R, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results.* Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2008: 383-395.
580. Order SE, Donaldson SS. *Radiation Therapy of Benign Diseases - A Clinical Guide.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag: 1990.
581. Order SE, Donaldson SS. *Radiation Therapy of Benign Diseases. A Clinical Guide.* 2nd edition. Berlin Heidelberg New York: Springer: 1998.
582. Ott OJ, Hertel S, Gaipf US et al. Benign painful elbow syndrome. First results of a single center prospective randomized radiotherapy dose optimization trial. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 873-877.
583. Ott OJ, Hertel S, Gaipf US et al. The Erlangen Dose Optimization Trial for radiotherapy of benign painful shoulder syndrome. Long-term results. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 394-398.
584. Ott OJ, Hertel S, Gaipf US, et al. Benign painful elbow syndrome. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 873-877.
585. 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. *Strahlenther Onkol* 2013; 189(4): 329-334. doi:10.1007/s00066-012-0256-3.
586. Ott OJ, Jeremias C, Gaipf US, Frey B, Schmidt M, Fietkau R. Radiotherapy for benign calcaneodynia: long-term results of the Erlangen Dose Optimization (EDO) trial. *Strahlenther Onkol* 2014; 190(7): 671-675. doi:10.1007/s00066-014-0618-0.
587. Otte P. Ätiologische und pathogenetische Vorstellungen bei der Arthrose. *Zeitung: Rheumatologie* 42; 1983.
588. Otto E, Ochs K, Hansen C, Wall J, Kahaly G. Orbital tissue-derived T-lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3045-3050.
589. Ozbayrak M, Yilmaz MH, Kantarci F, et al. A case of an idiopathic massive osteolysis with skip lesions. *Korean J Radiol.* 2013; 14: 946-950.
590. Ozen H, Akyol F, Toktas G, et al. Is prophylactic breast radiotherapy necessary in all patients with prostate cancer and gynecomastia and/or breast pain? *J Urol* 2010; 184: 519-524.
591. Pakos EE, Ioannidis JP. Radiotherapy vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic ossification after major hip procedures: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 888-895.
592. Pakos EE, Pitouli EJ, Tsekeris PG, Papathanasopoulou V, Stafilas K, Xenakis TH. Prevention of heterotopic ossification in high-risk patients with total hip arthroplasty: the experience of a combined therapeutic protocol. *Int Orthop* 2006; 30: 79-83.
593. Palmer D, Greenberg P, Cornell P, Parker RG. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1815-1820.
594. Pambor C, Gademann G. Induratio penis plastica. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 787-790.
595. Pannewitz G von. *Degenerative Erkrankungen.* Berlin Heidelberg New York: Springer; 1965.
596. Pannewitz G von. *Degenerative Erkrankungen. Handbuch der medizinischen Radiologie.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1965: 96-98.
597. Pannewitz G von. *Degenerative Erkrankungen. Handbuch der medizinischen Radiologie Bd. XVII.* Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag 1970: 73-107.
598. Pannewitz G von. Die Röntgentherapie der Arthrosis deformans. In: Holfelder H, Holthausen H, Jüngling O, Martius H, Schinz HR (eds.): *Ergebnisse der medizinischen Strahlenforschung. Band IV.* Leipzig: Thieme-Verlag 1933: 62-126.
599. Pannewitz G von. Röntgenbestrahlung der Arthrosis deformans. *Strahlentherapie* 1944; 74: 282-294.
600. Pannewitz G von. Strahlentherapie der Arthrosis deformans, Technik und Ergebnisse. *Der Radiologe* 1970; 10: 51-54.
601. Pannewitz G von. Zur Röntgentherapie entzündlicher Krankheiten. *Med Welt* 1960: 181-189.
602. Panula HE, Hyttinen MM, Arokoski JP, Langsjö TK, Peltatari A, Kiviranta I, Helminen HJ. Articular cartilage superficial zone collagen birefringence reduced and cartilage thickness increased before surface fibrillation in experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 237-245.
603. Pape R, Gölles D. Direkte und indirekte Röntgentherapie bei Gelenkerkrankungen. *Radiol Aust* 1954; 6: 245-254.
604. Parker RG, Withers HR. Radiation retinopathy. *JAMA* 1988; 259: 43-47.
605. Parnitzke B, Decker O, Neumann U. Morbus Ledderhose. Die plantare Fibromatose- klinische Aspekte. *Zentralbl Chir* 1991; 116: 531-534.
606. Paschke R, Vassart G, Ludgate M. Current evidence for and against the TSH receptor being the common antigen in Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 565-569.
607. Pastushyn AI, Slin'ko EI, Mirzoyeva GM. Vertebral hemangiomas: diagnosis, management, natural history and clinicopathological correlates in 86 patients. *Surg Neurol* 1998; 50: 535-547.
608. Patel DV. Gorham's disease or massive osteolysis. *Clin Med Res* 2005; 3: 65-74.
609. Pavlovitch JM, Nguyen JP, Djindjian M, et al. Radiothérapie des hémangiomes vertébraux avec complications neurologiques. *Neurochirurgie* 35; 1989: 296-298.
610. Payr E: Therapie der primären und sekundären Arthritis. *Brunns' Beiträge zur Klinische Chirurgie* 1926; 136: 260-272.
611. Peic S. Der Stellenwert der Strahlenbehandlung der Periarthropathia humeroscapularis. In: Reichelt A (Hrsg.): *Periartikuläre Schultererkrankungen. Buchreihe für Orthopädie und orthopädische Grenzgebiete. Band 8.* Uelzen: Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH 1984: 79-81.
612. Pendleton AN, Arden N, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESCICT). *Ann Rheum Dis* Dec 2000; 59: 936-944.
613. Pensler JM, Silverman BM, Sanghavi J, et al. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1011-1013.

614. Pentland AP, Anderson TF. Plantar fibromatosis responds to intralesional steroids. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 212-214.
615. Petersen IA, Donaldson SS, McDougall IR, Kriss JP. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 259-264.
616. Petrell J, Ortega J, Garcia-Rayó R, et al. Distal fascia lata lengthening: an alternative surgical technique for recalcitrant trochanteric bursitis. *Int Orthop* 2009; 33: 1223-1227.
617. Pfister K, Dietl B, Aufschläger C, Kasprzak CK. Für welche Patienten ist die Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen effektiv? 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2005. <http://www.egms.de/static/en/meetings/dgch2005/05dgch174.shtml>.
618. Pflugner T, Wendt T, Toroutoglou N, Pickardt CR, Wuttke R. Retrobulbärbestrahlung bei endokriner Ophthalmopathie: Vergleich zwischen 10 und 16 Gy Herddosis. *Strahlenther Onkol* 1990; 166: 673-677.
619. Pickren JW, Smith AG, Stevenson AG, et al. Fibromatosis of plantar fascia. *Cancer* 1951; 4: 846-856.
620. Pigeon P, Orgiazzi J, Berthezene F, et al. High voltage orbital radiotherapy and surgical orbital decompression in the management of Graves' ophthalmopathy. *Horm Res* 1987; 26: 172-176.
621. Pizon P. La roentgentherapie des affections rhumatismales. Paris: Verlag Mason & Cie 1957: 142-143.
622. Pizon P. Les affections rhumatismales des genoux. In: La roentgentherapie des affections rhumatismales. Paris: Verlag Masson & Cie 1957: 131-136.
623. Plenk HP. Calcifying tendonitis of the shoulder. *Radiology* 1952; 59: 384-389.
624. Pohle EA, Morton JA. Roentgen therapy in arthritis, bursitis, and allied conditions. *Radiology* 1947; 49: 19-24.
625. Pokorny L. Röntgenbestrahlung bei Calcaneussporn. *Fortschr Röntgenstr* 1937; 56: 61-66.
626. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, Hajdu SI, Gaynor JJ, Brennan MF. The desmoid tumor. Not a benign disease. *Arch Surg* 1989; 124: 191-196.
627. Potter HG, Hannafin JA, Morwessel RM, et al. Lateral epicondylitis: correlation of MR imaging, surgical, and histopathologic findings. *Radiology* 1995; 196: 43-46.
628. Poulsen HS, Hermansen C, Andersen JA, Andersen HU, Jensen J. Gynecomasty: estrogen and androgen receptors. A clinical-pathological investigation. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1985; 93: 229-233.
629. Praino E, Lapadula G, Scioscia C, et al. Refractory knee giant cell tumor of the synovial membrane treated with intra-articular injection of Infliximab: a case series and review of the literature. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 908-912.
630. Prokein B, Holtmann H, Hautmann MG, Rosler HP, Graeber S, Dzierma Y et al. Radiotherapy of painful heel spur with two fractionation regimens: Results of a randomized multicenter trial after 48 weeks' follow-up. *Strahlenther Onkol* 2017; 193(6): 483-490. doi:10.1007/s00066-017-1116-y.
631. Prummel MF, Mourits M, Blank L, et al. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-954.
632. Putz R, Müller-Gerbl M. Anatomy and pathology of tendons. *Orthopäde* 1995; 24: 180-186.
633. Rades D, Bajrovic A, Alberti W, et al. Is there a dose-effect relationship for the treatment of symptomatic vertebral hemangioma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 178-181.
634. Rafter D, Kenny R, Gilmore M, Walsh CH. Dupuytren's contracture - a survey of a hospital population. *Irish Med J* 1980; 73: 227-228.
635. Ranawat CS, Shine JJ. Duo-Condylar Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop* 1973; 94: 185-195.
636. Rao GS, Luthra PK. Dupuytren's disease of the foot in children: a report of 3 cases. *J Plast Surg* 1988; 28: 475-478.
637. Rau O, Reihner F, Tautenhahn J, et al. V.A.C. Therapie als Behandlungsalternative bei Komplikationen nach Durchführung einer Lymphadenektomie bei fortgeschrittenem Peniskarzinom. *Zentralbl Chir* 2006; 131: 153-156.
638. Rauh G, Gross M. Disappearing bone disease (Gorham-stout disease): report of a case with a follow-up of 48 years. *Eur J Med Res* 1997; 30: 425-427.
639. Ravin JG, Sisson JC, Knapp WT. Orbital radiation for the ocular changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1975; 79: 285-288.
640. Reetz C, Neuss H, Raue W, et al. Prospektiv randomisierte Studie zur Reduktion postoperativer Lymphfisteln nach radikaler axillärer Lymphadenektomie durch die Applikation von Fibrinkleber bei 58 Patienten mit lymphogen metastasiertem Melanom. 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin: 2006.
641. Regan W, Wold LE, Coonrad R, Morrey BF. Microscopic histopathology of chronic refractory lateral epicondylitis. *Am J Sports Med* 1992; 20: 746-749.
642. Reich H. Dosimetrie ionisierender Strahlung. Stuttgart: Teubner-Verlag: 1990.
643. Reichl B, Block A, Schäfer U, Bert C, Müller R, Jung H, Rödel F, The German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). DEGRO practical guidelines for radiotherapy of non-malignant disorders. Part I: physical principles, radiobiological mechanisms, and radiogenic risk. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 701-709.
644. Reinhold H, Sauerbrey R. Radiotherapy of the shoulder-arm syndrome, epicondylitis of shoulder and elbow. *Dtsch Med Wochenschr* 1961; 86: 163-168.
645. Reiser M. Pareto Reihe Bewegungsapparat. Stuttgart: Thieme-Verlag 2007: 91-92.
646. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 1986; 151: 230-237.
647. Richards AM, Klaassen MF. Heterotopic ossification after severe burns: a report of three cases and review of the literature. *Burns* 1997; 23(1): 64-68.
648. Richarz A. Entwicklungshemmung der weiblichen Brustdrüse durch Röntgenbestrahlung. *Fortschr Röntgenstr* 1925; 33: 573-574.
649. Rineer CA, Ruch DS. Elbow tendinopathy and tendon ruptures: epicondylitis, biceps and triceps ruptures. *J Hand Surg Am* 2009; 34: 566-576.
650. Rödel F, Fournier C, Wiedemann J, Merz F, Gaipf US, Frey B, Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Rödel C, Hehlhans S. Basics of Radiation Biology When Treating Hyperproliferative Benign Diseases. *Front Immunol* 2017 May 3; 8: 519.

651. Rödel F, Frey B, Capalbo G, et al. Discontinuous induction of X-linked inhibitor of apoptosis in EA.hy.926 endothelial cells is linked to NF-kappaB activation and mediates the anti-inflammatory properties of low-dose ionising-radiation. *Radiother Oncol* 2010; 97: 346-351.
652. Rödel F, Frey B, Gaip U, et al. Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application. *Curr Med Chem* 2012; 19: 1741-1750.
653. Rödel F, Frey B, Manda K, et al. Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose x-irradiation. *Front Oncol* 2012; 2: 120.
654. Rödel F, Hantschel M, Hildebrandt G, 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: 115-123.
655. Rödel F, Hofmann D, Auer J, et al. The anti-inflammatory effect of low-dose radiation therapy involves a diminished CCL20 chemokine expression and granulocyte/endothelial cell adhesion. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 41-47.
656. Rödel F, Kamprad F, Sauer R, et al.: Funktionelle und molekulare Aspekte der anti-inflammatorischen Wirkung niedrig dosierter Radiotherapie. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 1-9.
657. Rödel F, Kley N, Beuscher HU, 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: 711-719.
658. Rödel 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. doi:10.1007/s00066-004-1237-y.
659. Rodrigues CI, Njo KH, Karim AB. Results of radiotherapy and vitamin E in the treatment of Peyronie's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 571-576.
660. Rong X, Zhu Q, Jia W, et al. Ultrasonographic assessment of male breast diseases. *Breast J* 2018 Jul; 24(4): 599-605. doi: 10.1111/tbj.12982. Epub 2018 Jan 8.
661. Roquelaure Y, Ha C, Rouillon C, et al. Risk factors for upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1425-1434.
662. Rosendahl S, Christoffersen JK, Norgaard M. Para-articular ossifications following hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1977; 48: 400-404.
663. Rosenthal R. The "File Drawer Problem" and Tolerance for Null Results. *Psychological Bulletin* 1979; 86: 638-641.
664. Rost A, Rühl U, Brosig W. Bestrahlung zur Gynäkomastie-Prophylaxe vor der Östrogen-Therapie beim Prostatakarzinom. *Urologe* 1977; A16: 83-87.
665. Rowe CR, Sakellariadis HT, Freeman PA, Sorbie C. Fractures of the os calcis. A long-term follow-up study of 146 patients. *J Am Med Ass* 1963; 184: 920-923.
666. Rubin P, Soni A, Williams JP. The molecular and cellular biologic basis for radiation treatment of benign proliferative diseases. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: 203-214.
667. Runge F. Zur Genese und Behandlung des Schreibkrampfes. *Berl Klin Wschr* 1873; 10: 245-247.
668. Rupp N, Grünberg G. Mamma-Bestrahlung vor Hormongabe bei Patienten mit Prostatakarzinom. *Strahlenther* 1974; 148: 35-38.
669. Ruppert R, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapie von Arthrosen. *Orthopäde* 2004; 33: 56-62.
670. Rutjes AWS, Nüesch E, Sterchi R, Jüni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003132. DOI: 10.1002/14651858.CD003132.pub2.
671. Saccomanni B. Corticosteroid injection for tennis elbow or lateral epicondylitis: a review of the literature. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2010; 3: 38-40.
672. Saltzstein D, Sieber P, Morris T, Gallo J. Prevention and management of bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 75-83.
673. Salvioi S, Guidi M, Marcotulli G. The effectiveness of conservative, non-pharmacological treatment, of plantar heel pain: A systematic review with meta-analysis. *Foot* 2017; 33: 57-67. doi:10.1016/j.foot.2017.05.004.
674. Sannarco GJ, Mangone PG. Classification and treatment of plantar fibromatosis. *Foot Ankle Int* 2000; 21: 563-569.
675. Sandler HM, Rubenstein JH, Fowble BL, et al. Results of radiotherapy for thyroid ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 823-827.
676. Sarkar K, Uthoff HK. Ultrastructure of the common extensor tendon in tennis elbow. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 386: 317-330.
677. Sautter-Bihl M, Liebermeister E, Scheurig H, et al. Analgetische Bestrahlung degenerativer, entzündlicher Skeletterkrankungen. *Dtsch Med Wschr* 1993; 118: 493-498.
678. Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Nanassy A. Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossifications in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000; 38(1): 33-36.
679. Savnik A, Jensen B, Norregaard J, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of treatment response of lateral epicondylitis of the elbow. *Eur Radiol* 2004; 14: 964-969.
680. Schaer H. Die Pariarthritis humeroscapularis. *Ergebn Chir Orthop* 1936; 29: 211-215.
681. Schäfer U, Hesselmann S, Micke O, Schüller P, Bruns F, Palma C, Willich N. A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 192-197.
682. Schäfer U, Micke O, Glashörster M, Rube C, Prott F, Willich N. Strahlentherapeutische Behandlung des schmerzhaften Fersenbeinspornes. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 202-206.
683. Schäfer U, Micke O, Willich N. Schmerzbestrahlung bei degenerativ bedingten Skeletterkrankungen. *Röntgenprax* 1996; 49: 251-254.
684. Schanz S, Schreiber G, Zitzmann M, et al. S1 guidelines: Gynecomastia in adults. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 465-472.
685. Schara K, Herman S. Heterotopic bone formation in total hip arthroplasty: predisposing factors, classification and the significance for clinical outcome. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2001; 68(2): 105-108.

686. Schaeue D, Marples B Trott KR. The effects of low-dose X-irradiation on the oxidative burst in stimulated macrophages. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 567-576.
687. Schink W. Die Dupuytren'sche Kontraktur. *Med Klin* 1978; 73: 1371-1379.
688. Schinz. Radiologisch Diagnostik in Klinik und Praxis Band IV-Teil1. 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag 1989: 814-840.
689. Schlehuber E. Die Strahlentherapie der Periarthropathia humeroscapularis (PHS), Epicondylopathia humeri (EPH) und des schmerzhaften plantaren Fersensporn (FSP) mit 6MV Photonen. Dissertation, Münster: 2004.
690. Schleicher I, Szalay G, Kordelle J. Treatment of epicondylitis - a current review. *Sportverletz Sportschaden* 2010; 24: 218-224.
691. Schleicher UM. The radiation sensitivity of desmoid tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 916.
692. Schmitz H, Spahn U, Scharning BA, Prott FA. Strahleninduzierte Nagelbettveränderungen. In: Seegenschmiedt MH, Micke O (Hrsg.): 26. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie-Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2002: 245.
693. Schneider H, Corradini V. Aufbruchveränderungen in sehr beanspruchten Sehnen der oberen Extremität und ihre klinische Bedeutung. *Z Orth ihre Grenzgebiete* 1954; 84: 278-296.
694. Schneider H. Zur Struktur der Sehnenansatzzonen. *Z Anatomie Entwicklungsgeschichte* 1956; 119: 431-456.
695. Schneider O, Stücker CA. Effectiveness and prognostic factors of radiotherapy for painful plantar heel spurs. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 502-509.
696. Schreiber B, Rossbach T, Schmitt G. Percutaneous radiation therapy of peyronie's disease with 137cesium (author's transl). *Urologe* 1978; 17: 228-231.
697. Schuchardt C, Herpertz U. Lymphologische Terminologie. *LymphForsch* 2000; 4: 31-33.
698. Schuller BK, Neugebauer EA. Evidence for laser acupuncture in cases of orthopedic diseases: a systematic review. *Schmerz* 2008; 22: 9-15.
699. Schultze J, Schlichting G, Kolze H, Kimming B. Radiotherapie bei gutartigen Erkrankungen. *DEGRO* 2003; 155-160.
700. Schultze J. Ergebnisse der Strahlentherapie degenerativer Skeletterkrankungen. *Strahlenther Onkol* 2000 (Sondernummer1); 176: 192.
701. Schulz-Ertner D, Zierhut D, Mende U, Harms W, Branitzki P, Wannenmacher M. The role of radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 78-83.
702. Schunck J, Jerosch J. Endoskopische Resektion der Bursa trochanterica. *Arthroskopie* 2004; 17: 96-99.
703. Schürmeyer TH, Füchsel K, Nittritz N. Seltene Ursache einer Gynäkomastie eines 70jährigen Mannes. *Fortschr Med* 1997; 115: 40-43.
704. Schuster J, Saraiya S, Tennyson N, Nedelka M, Mukhopadhyay N, Weiss E. Patient-reported outcomes after electron radiation treatment for early-stage palmar and plantar fibromatosis. *Pract Radiat Oncol* 2015 Nov-Dec; 5(6): e651-658.
705. Seegenschmiedt MH, Attasi M. Strahlentherapie beim Morbus Ledderhose-Indikation, und klinische Ergebnisse. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 847-853.
706. Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski H, Haase W, Gademann G, Hassenstein E. Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 195-202.
707. Seegenschmiedt MH, Katalinic A, Makoski HB, et al. Strahlentherapie von gutartigen Erkrankungen: eine Bestandsaufnahme für Deutschland. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 541-547.
708. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Gusek-Schneider G, et al. Radiotherapie bei progredienter endokriner Orbitopathie: Langzeitresultate und Klassifikationen im Vergleich. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 449-456.
709. 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: 271-276.
710. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P et al. Epicondylopathia humeri. The indication for, technic and clinical results of radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 208-218.
711. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, et al. Prevention of heterotopic ossification about the hip: Final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 161-171.
712. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Stecken A, Katalinic A, Sauer R. Radiotherapie beim plantaren Fersenbeinsporn. *Strahlenther Onkol* 1996; 172: 376-383.
713. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlauer F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 349-371.
714. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Wielpütz M, Schubert CH, Fehlauer F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study (Chapter 44). In: Eaton C et al. (eds.): Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders. Heidelberg: Springer-Verlag 2012: 409-427.
715. Seegenschmiedt MH, Keilholz L. Epicondylopathia humeri (EPH) and peritendinitis humeroscapularis (PHS): evaluation of radiation therapy long-term results and literature review. *Radiother Oncol* 1998; 47: 17-28.
716. Seegenschmiedt MH, Makoski HB (Hrsg.): 10. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie-Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2000: 13-19.
717. Seegenschmiedt MH, Makoski HB (Hrsg.): 11. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie-Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2001: 173-183.
718. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Haase W, Molls M. Radiotherapy of non-malignant diseases: principles and recommendations. *Röntgenpraxis* 2000; 52: 371-377.
719. Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (eds.): Radiotherapy for Non-Malignant Disorders: Contemporary Concepts and Clinical Results. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag: 2008.
720. Seegenschmiedt MH, Makowski HB, Micke O, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases. Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint - a multicenter study. *Int J Radiat Biol Phys* 2001; 39: 161-171.

721. Seegenschmiedt MH, Micke O (Hrsg.) 26. Kolloquium Radioonkologie/Strahlentherapie-Radiotherapie von gutartigen Erkrankungen. Altenberge: Diplodocus-Verlag 2002: 244.
722. Seegenschmiedt MH, Micke O, Willich N. Radiation therapy for non-malignant diseases in Germany - Current concepts and future perspectives. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 718-730.
723. Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Optimierung der Radiotherapie beim Morbus Dupuytren: erste Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 74-81.
724. Seegenschmiedt MH. Morbus Dupuytren/Morbus Ledderhose. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders. Contemporary concepts and clinical results.* Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag 2007: 161-191.
725. Seegenschmiedt MH. New future for radiation therapy of non-malignant diseases? *Radiother Oncol* 2005; 74: 1-2.
726. Seegenschmiedt MH, Micke O, Niewald M, et al. DEGRO guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders Part III: Hyperproliferative disorders. *Strahlenther Onkol* 2015; 191, 541-548.
727. Seegenschmiedt MH, Becker W, Gusek G, et al. Megavoltage radiotherapy for severe and refractory progressive Graves' ophthalmopathy: comparison of scoring systems and long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (Suppl.): 286.
728. Segal NA, Felson DT, Torner JC, et al. Greater trochanteric pain syndrome: epidemiology and associated factors. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 988-992.
729. Serels S, Melman A. Tamoxifen as treatment for gynecomastia and mastodynia resulting from hormonal deprivation. *J Urol* 1998; 159: 1309.
730. Shah KJ, Dasher BG, Brooks B. Computed tomography of Graves' ophthalmopathy, diagnosis, management, and post-therapeutic evaluation. *Clin Imaging* 1989; 13: 58-61.
731. Shbeeb MI, Matteson EL. Trochanteric bursitis (greater trochanter pain syndrome). *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 565-569.
732. Sherouse GW, Bourland JD, Reynolds K, et al. Virtual simulation in the clinical setting: some practical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1059-1065.
733. Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP. Desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 701-706.
734. Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990; 335: 1261-1263.
735. Shiri R, Varonen H, Heliovaara M, Viikari-Juntura E. Hand dominance in upper extremity musculoskeletal disorders. *J Rheumatol* 2007; 34: 1076-1082.
736. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliovaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 1065-1074.
737. Shiri R, Viikari-Juntura E. Lateral and medial epicondylitis: role of occupational factors. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 43-57.
738. Shoss M, Otto TG. Roentgen therapy of subdeltoid tendonitis and bursitis. Analysis of 159 cases treated with intermediate radiation therapy. *Missouri Med* 1955; 52: 855-863.
739. Silva F, Adams T, Feinstein J, et al. Trochanteric bursitis: refuting the myth of inflammation. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 82-86.
740. Silva S. Gorham-Stout disease affecting both hands: stabilisation during biphosphonate treatment. *Hand (N Y)* 2011; 6: 85-89.
741. Slawski DP, Howard RF. Surgical management of refractory trochanteric bursitis. *Am J Sports Med.* 1997; 25: 86-89.
742. Slon V, Stein D, Cohen H, et al. Vertebral hemangiomas: their demographical characteristics, location along the spine and position within the vertebral body. *Eur Spine J* 2015; 24: 2189-2195.
743. Smitt MC, Donaldson SS. Radiation therapy for benign disease of the orbit. *Sem Radiat Oncol* 1999; 9: 179-189.
744. Snijders-Keilholz A, De Keizer RJW, Goslings BM, et al. Probable risk of tumor induction after retroorbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Radiother Oncol* 1996; 38: 69-71.
745. Sokoloff N. Röntgenstrahlen gegen Gelenkrheumatismus. *Fortschr Röntgenstr* 1898; 1: 209-213.
746. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14: 379-383.
747. Sorensen A, Keller J, Nielsen OS, Jensen OM. Treatment of aggressive fibromatosis: a retrospective study of 72 patients followed for 1-27 years. *Acta Orthop Scand* 2002; 73: 213-219.
748. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 637-645.
749. Spieth ME, Greenspan A, Forrester DM, et al. Gorham's disease of the radius: radiographic, scintigraphic, and MRI findings with pathologic correlation. A case report and review of the literature. *Skeletal Radiol* 1997; 26: 659-663.
750. Sportiello DJ, Hoogerland DL. A recurrent pelvic desmoid tumor successfully treated with tamoxifen. *Cancer* 1991; 67: 1443-1446.
751. Srinivasan V, Miree J, Lloyd FA. Bilateral mastectomy and irradiation in the prevention of estrogen induced gynecomastia. *J Urol* 1972; 107: 624-625.
752. Staar S, Müller RP, Hammer M, et al. Results and prognostic factors in retrobulbar radiotherapy combined with systemic corticosteroids for endocrine orbitopathy (Graves' Disease). In: Wiegel T, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W (eds.): *Radiotherapy of ocular disease.* Front Radiat Ther Oncol. Basel: Karger 1997; 30: 206-217.
753. Stannard JP, Wilson TC, Sheils TM, McGwin G Jr, Volgas DA, Alonso JE. Heterotopic ossification associated with knee dislocation. *Arthroscopy* 2002; 18(8): 835-839.
754. Staunig K. Über Röntgentherapie der Arthritis deformans. *Strahlenther* 1925; 20: 113-120.
755. Steen OT, McCullough JAL. Supraspinatus tendonitis and bursitis. Analysis of 159 cases treated by roentgen therapy. *Am J Rontol* 1951; 65: 245-254.
756. Steffen C, Müller C, Stellamor K, Zeithofer J. Influence of X-ray treatment on antigen-induced experimental arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 532-537.
757. Stein CM, Pincus T. Placebo-controlled studies in rheumatoid arthritis: ethical issues. *Lancet* 1999; 353: 400-403.
758. Steinmetz S, Rougemont A-L, Peter R. Pigmented villonodular synovitis of the hip. *EFORT Open Rev.* 2016;1: 260-266.



759. Strahlenschutzverordnung - StrlSchV, Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen, Vom 20. Juli 2001 (BGBl. I S. 1714), amtlich berichtigt am 22. April 2002 (BGBl. I S. 1459).
760. Strzelczyk A, Vogt H, Hamer HM, Krämer G. Continuous phenobarbital treatment leads to recurrent plantar fibromatosis. *Epilepsia* 2008; 49: 1965-1968.
761. Suit H, Spiro I. Radiation in the multidisciplinary management of desmoid tumors. *Front Radiat Ther Oncol* 2001; 35: 107-119.
762. Suit H, Spiro I. Radiation treatment of benign mesenchymal disease. *Sem Rad Oncol* 1999; 9: 171-178.
763. Suit HD. Radiation dose and response of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 225-227.
764. Sun J, Gao F, Wang Y, Sun W, Jiang B, Li Z. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: A meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(15): e6621. doi:10.1097/MD.0000000000006621.
765. Takahashi A, Ogawa C, Kanazawa T, et al. Remission induced by interferon alfa in a patient with massive osteolysis and extension of lymph-hemangiomas: a severe case of Gorham-Stout syndrome. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 47-50.
766. Tan RBW, Sangkum F, Mitchell GC, et al. Update on medical management of Peyronie's disease. *Curr Urol Rep* 2014; 15:415
767. Telegrafo M, Introna T, Coi L, et al. Breast US as primary imaging modality for diagnosing gynecomastia. *G Chir* 2016; 37: 118-122.
768. Teng CS, Crombie AL, Hall R, Ross WM. An evaluation of supervoltage orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 13: 545-551.
769. Therapax DXT 300. Microprocessor-Controlled Orthovoltage Therapy Treatment System. Pantak Inc. Branford UK: Technical Specification 1996.
770. Thomann K-DH, et al. Orthopädisch-unfallchirurgische Begutachtung. In: *Praxis der klinischen Begutachtung*. Amsterdam: Elsevier-Verlag; 2008: 612.
771. Thomas S, Datta-Gupta S, Kapur BM. Treatment of recurrent desmoid tumour with tamoxifen. *Aust N Z J Surg* 1990; 60: 919-921.
772. Ting AC, Chow LW, Leung YF. Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg* 2000; 66: 38-40.
773. Tomasek J, Rayan GM. Correlation of alpha-smooth muscle actin expression and contraction in Dupuytren's disease fibroblasts. *J Hand Surg Am* 1995; 20: 450-455.
774. Töpfer D. Über ein infiltrierend wachsendes Hämangiom der Haut und multiple Kapillarektasien der Haut und inneren Organen. II. Zur Kenntnis der Wirbelsäulenhämangiome. *Frank Z Pathol* 1928; 36: 337-345.
775. Tortolani PJ, Carbone JJ, Quatararo LG. Greater trochanteric pain syndrome in patients referred to orthopedic spine specialists. *Spine J* 2002; 2: 251-254.
776. Toschke G. Zur Röntgenbehandlung von Gelenkerkrankungen. *Strahlenther* 1941; 70: 443-456.
777. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC, Wells GA. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
778. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2.
779. Trinh KV, Phillips SD, Ho E, Damsma K. Acupuncture for the alleviation of lateral epicondyle pain: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1085-1090.
780. Trott KR, Kamprad F. Estimation of Cancer Risk from Radiotherapy of Benign Diseases. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 431-436.
781. Trott KR, Kamprad F. Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999; 51: 197-203.
782. Trott KR, Parker R, Seed MP. Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die experimentelle Arthritis der Ratte. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 534-538.
783. Trott KR. Therapeutic effects of low radiation doses. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 1-12.
784. Tsikopoulos K, Vasilidis HS, Mavridis D. Injection therapies for plantar fasciopathy ('plantar fasciitis'): a systematic review and network meta-analysis of 22 randomised controlled trials. *British journal of sports medicine*. 2016; 50(22): 1367-1375. doi: 10.1136/bjsports-2015-095437.
785. Tubiana R, Michon J, Thomine JM. Evaluation chiffre des deformations dans la maladie de Dupuytren. In Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R (eds.): *Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren*. Indikation und Langzeitergebnisse. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 27-35.
786. Tucci M, Leone G, Buttigliero C, et al. Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: new evidences. *Minerva Urol Nefrol* 2018 Apr;70(2): 144-151. doi: 10.23736/S0393-2249.17.03066-1. Epub 2017 Dec 14.
787. Turner CW, Gomez ET. The radiosensitivity of cells of the mammary gland. *Am J Roentgenol* 1936; 36: 79-93.
788. Turra S, Gigante C, Scapinelli R. A 20-year follow-up study of a case of surgically treated massive osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 250: 297-302.
789. Tyrrel CJ, Payne H, Tammela TL, et al. Prophylactic breast irradiation with single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:476-483.
790. Tzortzis V, Samarinas M, Zachos I, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones* 2017; 16: 115-123.
791. Uhlenbrock D, Fischer HJ, Rohwerder R. Strahlentherapie der endokrinen Ophthalmopathie - Auswertung von 56 Fällen. *Strahlenther* 1984; 160: 485-491.
792. Uysal B, Beyzadeoglu M, Sager O, Demiral S, Gamsiz H, Dincoglan F et al. Role of radiotherapy in the management of heel spur. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology: Orthopedie Traumatologie* 2015; 25(2): 387-389. doi: 10.1007/s00590-014-1482-4.
793. Valledor AF, Comalada M, Santamaria-Babi LF, Lloberas J Celada A. Macrophage proinflammatory activation and deactivation: a question of balance. *Adv Immunol* 2010; 108: 1-20.

794. Valtonen EJ, Lilius HG, Malmio K. The value of roentgen irradiation in the treatment of painful degenerative and inflammatory musculoskeletal conditions. A double-blind study. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 247-249.
795. van der Veer WM, Hamburg SM, de Gast A, Niessen FB. Recurrence of plantar fibromatosis after plantar fasciectomy: single-center long-term results. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 486-491.
796. van Dijk HJL. Orbital Graves' disease: a modification of the "no specs" classification. *Ophthalmology* 1981; 88: 479-483.
797. Van Leeuwen, FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, et al. Second cancer risk following Hodgkin's Disease: 20-year follow-up. *J Clin Oncol* 1994; 12: 312-325.
798. van Ouwerkerk BM, Wijngaarde R, Hennemann G. Radiotherapy of severe ophthalmic Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1985; 8: 241-247.
799. Van Poppel H, Tyrrell CJ, Haustermans K et al. Efficacy and tolerability of radiotherapy as treatment for bicalutamide-induced gynaecomastia and breast pain in prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 587-592.
800. Van Wye WR. Patient screening by a physical therapist for nonmusculoskeletal hip pain. *Phys Ther* 2009; 89: 248-256.
801. Vandevenne JE, De Schepper AM, De Beuckeleer L, et al. New concepts in understanding evolution of desmoid tumors: MR imaging of 30 lesions. *Eur Radiol* 1997; 7: 1013-1019.
802. Vastel L, Lambert P, De Pinieux G, et al. Surgical treatment of pigmented villonodular synovitis of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87A: 1019-1024.
803. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M, Cardoso JRosa, Lambek J, de Bie R, de Vet HCW. Balneotherapy for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006864. DOI: 10.1002/14651858.CD006864.
804. Viani GA, Bernardes da Silva LG, Stefano EJ. Prevention of gynaecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e519-524.
805. Viljanto JA. Dupuytren's contracture: A review. *Semin Arthr Rheum* 1973; 3-A: 155-176.
806. Viljoen IM, Goedhals L, Doman MJ. Peyronie's disease - a perspective on the disease and the long-term results of radiotherapy. *South Afr Med J* 1993; 83: 19-20.
807. Vo N, Niedernhofer LJ, Nasto LA, Jacobs L, Robbins PD, Kang J, Evans CH. An overview of underlying causes and animal models for the study of age-related degenerative disorders of the spine and synovial joints. *J Orthop Res* 2013; 31: 831-837.
808. Vogt HJ, Hochschau L. Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. *Münch Med Wschr* 1980; 122: 125-130.
809. Voll R.E., M. Herrmann, E.A. Roth, C. Stach, J.R. Kalden, I. Girkontaite, Immunosuppressive effects of apoptotic cells, *Nature*, 390 (1997) 350-351.
810. Volpe R. Graves' hyperthyroidism and endocrine ophthalmopathy. One or two closely related diseases. In: Kahaly G (ed.): *Endocrine ophthalmopathy, molecular, immunological and clinical aspects*. Basel: Karger 1993: 101-111.
811. Wachsmann F, Drexler G: *Graphs and Tables for Use in Radiology*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag : 1976.
812. Waddell WR, Gerner RE. Indomethacin and ascorbate inhibit desmoid tumors. *J Surg Oncol* 1980; 15: 85-90.
813. Wagenknecht LV. Differential therapies in various stages of penile induration. *Arch Esp Urol* 1996; 49: 285-292.
814. Walsh G, Archibald CG. MRI in greater trochanter pain syndrome. *Australas Radiol* 2003; 47: 85-87.
815. Walther E, Hunig R, Zalad S. Treatment of aggressive fibromatosis (desmoid). Reducing the rate of recurrence by postoperative irradiation. *Orthopäde* 1988; 17: 193-200.
816. Walton MJ, Mackie K, Fallon M, et al. The reliability and validity of magnetic resonance imaging in the assessment of chronic lateral epicondylitis. *J Hand Surg Am* 2011; 36: 475-479.
817. Wapner KL, Ververelli PA, Moore JH, et al. Plantar fibromatosis: a review of primary and recurrent surgery. *Foot Ankle Int* 1995; 16: 548-551.
818. Ward WG Sr, Boles CA, Ball JD, Cline MT. Diffuse pigmented villonodular synovitis: preliminary results with intralesional resection and p32 synoviorthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 454: 186-191.
819. Wasserburger K. Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur. *Strahlenther* 1956; 100: 546- 560.
820. Waterfall NB, Glaser MG. A study of the effects of radiation on prevention of gynaecomastia due to estrogen therapy. *Clin Oncol* 1979; 5: 257-260.
821. Weiss AJ, Lackman RD. Low-dose chemotherapy of desmoid tumors. *Cancer* 1989; 64: 1192-1194.
822. Weisser GW, Schmidt B, Hubener KH, et al. Radiation treatment of plastic induration of the penis. *Strahlenther Onkol* 1987; 163: 23-28.
823. Weissleder H. Das pathologische Lymphangigramm des Ductus Thoracicus. *Fortschr Röntgenstr* 1964; 100: 573-582.
824. Weissleder H. Röntgenkinematographische Untersuchung des menschlichen Ductus Thoracicus. *Fortschr Röntgenstr* 1964; 100: 435-440.
825. Werder K von. Diagnostisches Vorgehen bei Gynäkomastie. *Dtsch med Wschr* 1988; 113: 776-778.
826. Werder K von. Therapie der Gynäkomastie. *Dtsch med Wschr* 1988; 113: 779-780.
827. Werner SC. Classification of the eye change of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 982-984.
828. Werner SC. Modification of the classification of the eye change of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 203-204.
829. Widmark A, Fossa SD, Lundmo P, et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogen-induced gynaecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003 ; 61: 145-151.
830. Wieland C, Kuttig H. Hochvolttherapie bei Arthrosen und Entzündungen. *Strahlenther* 1965; 127: 44-48.
831. Wieland C. Indikationsstellung und Ergebnisse der Strahlentherapie bei Arthrosen. *Z Rheumaforsch* 1966; 25: 324-329.
832. Wiersinga WM. Therapeutic outcome of prednisone medication and of orbital irradiation in patients with Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmologica* 1988; 197(2): 75-84.
833. Wigley KD, Thomas JL, Bernardino ME, Rosenbaum JL. Sonography of gynaecomastia. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 927-930.
834. Wilcken N, Tattersall MH. Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* 1991; 68: 1384-1388.
835. Wildmeister W, Horster FA. Zur Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. *Dtsch Med Wschr* 1972; 97: 1708-1711.

836. Williams BS, Cohen SP. Greater trochanter pain syndrome: a review anatomy, diagnosis and treatment. *Anesth Anal* 2009; 108: 1662-1670.
837. Wilson JD, Aimann J, MacDonald PC. The pathogenesis of gynecomastia. *Adv Int Med* 1980; 25: 1-32.
838. Wilson WB, Prochada M. Radiotherapy for Thyroid Orbitopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1420-1425.
839. Wimpfissinger F, Esterbauer B. Leitlinie Gynäkomastie. *J Urol Urogyn* 2008; 15 (Sonderheft 6): 12-14.
840. Winkler C, Dornfeld S, Baumann M, et al. Effizienz der Strahlentherapie bei Wirbelhäangiomen. *Strahlenther Onkol* 172; 1996: 681-684.
841. Wolf H, Madson PO, Vermund H. Prevention estrogen-induced gynecomastia by external irradiation. *J Urol* 1969; 102: 607-609.
842. Wolf JM, Mountcastle S, Burks R, et al. Epidemiology of lateral and medial epicondylitis in a military population. *Mil Med* 175: 336-339.
843. Wolf JM, Ozer K, Scott F, et al. Comparison of autologous blood, corticosteroid, and saline injection in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Hand Surg Am* 2011; 36: 1269-1272.
844. Wolf U, Wiezorek T. Radiophysical Principles. In: Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Trott KR, Brady LW (eds.): *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders: Contemporary Concepts and Clinical Results*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag: 2008.
845. Woodley SJ, Mercer SR, Nicholson HD. Morphology of the bursae associated with the greater trochanter of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 284-294.
846. Woodward HR. Massive osteolysis of the cervical spine. A case report of bone graft failure. *Spine* 1981; 6: 545-549.
847. Wu KK. Plantar fibromatosis of the foot. *J Foot Ankle Surg* 1994; 33: 98-101.
848. Wunderlich R, Ernst A, Rodel F, Fietkau R, Ott O, Lauber K, Frey B, Gaipl US. Low and moderate doses of ionizing radiation up to 2 Gy modulate transmigration and chemotaxis of activated macrophages, provoke an anti-inflammatory cytokine milieu, but do not impact upon viability and phagocytic function. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 50-61.
849. Yang WY, Han YH, Cao XW, Pan JK, Zeng LF, Lin JT et al. Platelet-rich plasma as a treatment for plantar fasciitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(44): e8475. doi: 10.1097/MD.0000000000008475.
850. Yang Y, Guan J, Ma W., et al. Primary Intraosseous Cavernous Hemangioma in the Skull. *Medicine* 2016; 95: 1-12.
851. Yang Z-Y, Zhang L-J, Chen Z-X, Hu HY. Hemangioma of the vertebral column. A report on twenty-three patients with special reference to functional recovery after radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 24; 1985: 129-132.
852. Yost J, Winter T, Fett HC. Dupuytren's contracture. A statistical study. *Amer J Surg* 1955; 90: 568-571.
853. Yousefi S, Stockmann U. Lymphfistel nach Vertebrochirurgie. *Gefäßchirurgie* 2000; 5: 118-120.
854. Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, Krettek C. Heterotopic ossifications following implant surgery-epidemiology, therapeutical approaches and current concepts. *Semin Immunopathol* 2011; 33: 273-286.
855. Zelefsky MJ, Harrison LB, Shiu MH, Armstrong JG, Hajdu SI, Brennan MF. Combined surgical resection and iridium 192 implantation for locally advanced and recurrent desmoid tumors. *Cancer* 1991; 67: 380-384.
856. Zingg E, Heinzel F. Verhütung der Gynäkomastie beim hormonbehandelten Prostatacarcinom-Patienten durch Röntgenbestrahlung der Mamilla (Mamma virilis). *Der Urologe* 1968; 7: 96-97.
857. Zirbs M, Anzeneder T, Bruckbauer H, Hofmann H, Brockow K, Ring J, Eberlein B. Radiotherapy with soft X-rays in Dupuytren's disease - successful, well-tolerated and satisfying. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 May; 29(5): 904-911.
858. Zlotecki RA, Scarborough MT, Morris CG, et al. External beam radiotherapy for primary and adjuvant management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 177-181.
859. Zschache H. Ergebnisse der Röntgenschwachbestrahlung. *Radiobiol Radiother* 1972; 13: 181-186.