

Heterotoopse ossifikatsiooni hindamine puusaliigese
endoproteesimise järgselt.
Hindamissüsteemi täiendamine.

Alar Toom
Magistritöö biomeditsiinis

Juhendajad: **professor Tiit Haviko**
 dotsent Krista Fischer

Tartu 2006

SISUKORD

| | |
|---|----|
| LÜHENDID..... | 3 |
| SISSEJUHATUS | 4 |
| KIRJANDUSE ÜLEVAADE | 5 |
| 1. HO põhjused | 5 |
| 2. HO esinemissagedus | 5 |
| 3. HO diagnoosimine ja klassifikatsioonid | 6 |
| 4. Vigade allikad HO hindamisel..... | 9 |
| UURIMISTÖÖ EESMÄRK | 11 |
| UURIMISOBJEKT JA MEETODID..... | 12 |
| TULEMUSED | 15 |
| 1. HO digitaalplaneetria..... | 15 |
| 2. HO klassifikatsioonide võrdlus..... | 16 |
| 3. Uue HO klassifikatsiooni koostamine..... | 17 |
| DISKUSSIOON..... | 20 |
| KASUTATUD KIRJANDUS..... | 26 |
| LÜHIKOKKUVÕTE..... | 29 |
| ABSTRACT | 30 |
| TÄNUAVALDUSED..... | 31 |
| ORIGINAALPUBLIKATSIOON | 32 |

LÜHENDID

- HO - heterotoopne ossifikatsioon
TEP - totaalne endoproteesimine
CI - *confidence intervall*, usaldusintervall

SISSEJUHATUS

Heterotoopse ossifikatsiooni (HO) all mõistetakse luustumisprotsessi, mis leiab aset väljaspool skeletisüsteemi. HO ei ole lihtsalt kaltsifikaat, mis tekib kaltsiumisoolade ladestumisel kudedesse. Tõelisest HO diagnoosist saame rääkida vaid juhul, kui on moodustunud luukude koos luurakkude, iseloomuliku kollageenmaatriksi ja hüdroksüapatiidi kristallidega [Puzas et al 1989]. HO ei ole kasvajalise iseloomuga, tekkinud luukoes ei esine rakulist ega koelist atüpismi [Bosse 1997]. Esmakordne HO (*myositis ossificans progressiva*) mainimine kirjanduses pärineb aastast 1692 [Geschickter & Maseritz 1938]. Traumajärgse HO põhjalikuma kirjelduse on andnud Binnie 1903 ja kesknärvisüsteemi kahjustusega patsientidel esineva HO kirjelduse Riedel 1883 ja Déjerine&Ceiller'lt 1918. Puusaliigese endoproteesimise tüsistusena mainitakse HO-d esmakordselt aastal 1951 [McKee 1951].

KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1. HO põhjused

Enamasti tekib HO mesodermaalset päritolu kudedes: lihas- või sidekoes [Petty 1991]. HO esinemisel kliinilises praktikas on kolm peamist põhjustegruppi: traumaatilised, geneetilised ja neurogeensed [Balboni et al 2006].

Luustumisprotsessi vallandavate põhjuste ja ossifikatsiooni ulatuse alusel võib HO jaotada alljärgnevalt:

1. generaliseerunud HO süsteemsete haiguste ja seisundite (kesknärvisüsteemi kahjustuste puhuste pareeside, *fibrodysplasia ossificans progressiva* jt.) korral;
2. lokaalne HO trauma tagajärjel (operatsioonitrauma, lihase distorsioon, põletus jmt);
3. lokaalne HO metaboolse või põletikulise koemuutuse tagajärjel (kestev ülekoormus ja mikrotraumad, teatavate ainete süstimine lihasesse või nahaaluskoesse, kasvaja, jms.) [Bosse 1997, Puzas et al 1989, Thomas 1992].

2. HO esinemissagedus

Heterotoopset ossifikatsiooni esineb puusaliigese TEP järgselt väga sageli. 2002 aastal teostas Neal koos kaasautoritega seniajani kõige ulatuslikuma meta-analüüsi, mis hõlmas 59 121 patsienti. Selle töö andmetel esineb puusaliigese TEP järgselt HO (kõikides raskuastmetes kokku) 43% endoproteesitud patsientidel [Neal et al 2002]. Neal'i ja kaasautorite varasem, 2000. aastal teostatud meta-analüüs hõlmas 13 prospektiivset randomiseeritud uuringut, mille käigus manustati patsientidele HO primaarseks profülaktikaks mittesteroidseid põletikuvastaseid preparaate. Nendes uuringutes oli HO esinemissageduseks 37% [Neal et al 2000a]. Kliinilise kogemuse põhjal on teada, et HO profülaktika mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ning mõnedes kliinikutes ka ioniseeriva kiirgusega on põhjustanud HO esinemissageduse vähenemise [Bosse 1997, Puzas et al 1989]. Oma osa HO esinemissageduse vähenemisel arvatakse olevat ka TEP operatsioonitehnika paranemisel ja kogemuse suurenemisel, mistõttu operatsiooni käigus tekkiv kudede kahjustus on tagasihoidlikum [Nilsson&Persson 1999].

HO esinemissagedus on erinevates uuringutes olnud väga varieeruv. Erinevatel andmetel on ilma primaarse profülaktika rakendamiseta postoperatiivperioodis olnud HO esinemissageduseks 8 kuni 90% [Ahrengart 1991, Lazansky 1973, Sawyer et al 1991]. Sama kinnitab puusaliigese proteesimist

käsitlevas ülevaateartiklis ka Thomas [1992], kirjutades järgmist: “Kuigi üldrahvastikus jääb HO esinemissagedus vahemikku 1...53%, võib see riskirühmades ulatuda isegi 90%-ni.”

Sedavõrd erinevaid uuringutulemusi võib seletada heterogeense patsientuuri, varieeruvate operatsiooni- ja järelravimeetoditega ning olulisel määral ka hindamiskriteeriumide- ja meetodite erinevustega. Teatud mõju on ka kliinilisel kogemusel [Nilsson&Persson 1999].

HO esinemissagedus on küll kõrge, kuid kliinilisi kaebuseid põhjustab see patoloogia suhteliselt harva. Suuremal osal juhtudest on lihtsalt tegemist asümptomaatilise röntgenoloogilise leiuga. Kliinilist sümptomaatikat esineb tavaliselt raskemate HO juhtudega, mis klassifitseeruvad Brookeri skaala järgi III ja IV klassi [Brooker et al 1973]. Selliste raskete juhtude esinemissagedus oli erinevate autorite hinnangute summeerimisel meta-analüüsis 9% [Neal et al 2002].

Sageli on nendel HO juhtudel olnud tegemist ka funktsionaalse häirega, mille tõttu on osutunud vajalikuks operatiivne, medikamentoosne või kiiritusravi [Dahl 1975, Riska&Michelsson 1979, Abrahamsson et al 1984, Vastel et al 1999, Wick et al 1999, Seegenschmiedt et al 2001]. Meie kliinikus teostatud retrospektiivse uuringu alusel oli 1995-1996 opereeritud patsientidel HO esinemissageduseks 32%; sh raskete juhtude esinemissagedus oli 4% [Toom et al 2001].

3. HO diagnoosimine ja klassifikatsioonid

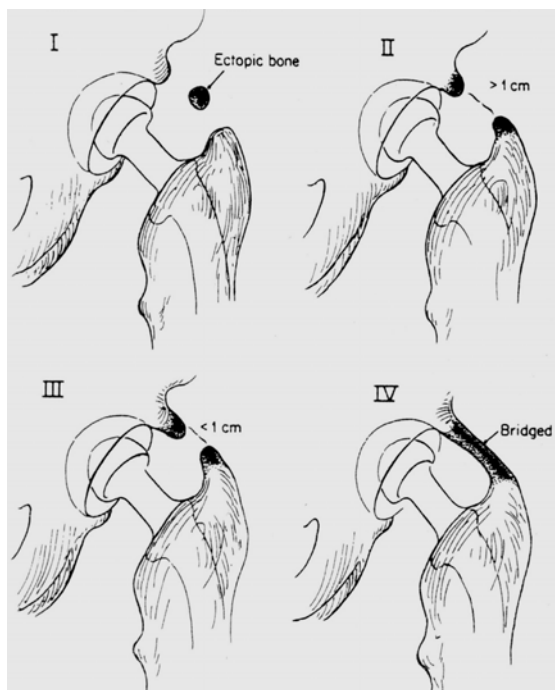
HO diagnoos baseerub eeskätt röntgenoloogilisel leiul. Selle hindamiseks on viimase 30 aasta jooksul välja töötatud mitmesuguseid klassifikatsioone, mille peamiseks eesmärgiks on olnud:

- 1) võimaldada HO kliinilisi juhtusid omavahel võrrelda,
- 2) lihtsustada sobiva taktika valikut raviplaani koostamisel.

Kliinilises praktikas hinnatakse HO'i eeskätt antero-posterioorsel (frontaaltasapinna) röntgenülesvõttel ning see jaotatakse eri klassidesse ossifikaatide suuruse (kvantitatiivselt) ja nende lokalisatsiooni alusel. Üldine seisukoht on, et igasugusel hindamisel tuleb kõrvutada varajases postoperatiivperioodis ja järelkontrollil tehtud röntgenülesvõtteid.

Võimalik oleks veelgi täpsem, HO kuju ja suurust detailselt arvestav hindamine, näiteks kompuutertomograafiliselt. Kuna HO detailse hindamise tulemused ei mõjuta aga põhimõtteliselt ravitaktikat, ei ole vastavad klassifikatsioonid kliinilisse praktikasse juurdunud.

Kõige sagedamini kasutatavaks hindamissüsteemiks on praeguseks ajaks publitseeritud töödes Brooker'i ja kaasautorite loodud klassifikatsioon aastast 1973 (Joonis 1).



Joonis 1. Brookeri klassifikatsioonipõhimõtete skemaatiline joonis [Brooker et al 1973].

See klassifikatsioon on seni ajani laialdaselt kasutusel, hoolimata selle süsteemi mitmetest juba mitmeid aastaid tagasi mainitud puudustest [Wright et al 1994]. See süsteem jaotab puusaliigese piirkonna HO nelja raskusastmesse: I klassi puhul on tegemist ükskõik millise suurusega luustumiskolletega pehmes koes; II klassi puhul reieluust või puusanapa servast algavate luumoodustistega, mille vahele jääb üle 1 cm; III klassi puhul on nende vahemik alla 1 cm; IV klassi puhul on liiges anküloseerunud [Brooker et al 1973]. Siia klassi kuuluvad nii tõeline luuline anküloos (*ankylosis vera*), kui ka fibroosne anküloos (*ankylosis fibrosa seu spuria*). Fibroosset anküloosi esineb puusaliigese endoproteesimise järgselt siis, kui ossifikaate tekib rohkesti. Sel juhul ei ole liigestuvad luud omavahel alati seotud tõelise luulise ühenduse kaudu, kuid rohked ossifikaadid, olles omavahel tihedalt liitunud, võivad põhjustada liigese liikumisulatuse täieliku piiratuse.

Tegemist on peamiselt kvantitatiivse (ossifikaatide suurust hindava) klassifikatsiooniga. HO lokalisatsiooni aspektist eristatakse vaid seda, kas ossifikaat on lähedal asetseva luuga ühenduses või paikneb isoleeritult pehmetes kudedes. Brooker'i süsteemi oli Neal'i ja kaasautorite [2002] metaanalüüsi andmetel kasutatud enne 1999. aastat publitseeritud 218-st uuringust tervelt 47% juhtudel.

2002. aastal Della Valle ja kaasautorite poolt välja pakutud jaotus on sisuliselt Brookeri klassifikatsiooni lihtsustus. Haiged jaotatakse kolme rühma: A – HO puudub või esinevad alla 1 cm

läbimõõduga ossifikaadid; B – esinevad isoleeritud ossifikaadid, mis on suurima joonmõõduga üle 1 cm ja/või marginaalsed ossifikaadid, mille puhul jääb vaagna ja reieluu vahele vähemalt 1 cm laiune ala; ning C – esinevad marginaalsed ossifikaadid, mille puhul jääb vaagna ja reieluu vahele vähem kui 1 cm laiune ala või liigeses esineb anküloos [Della Valle et al 2002]. See klassifikatsioon peegeldab täpsemalt kui Brookeri süsteem ka kergemate HO-juhtude kliinilist käsitlust, eristades 1 cm suuremaid isoleeritud ossifikaate (klass B) ja paigutades alla 1 cm maksimaalse joonmõõduga ossifikaadid ühte klassi HO puudumisega (klass A). Nimetatud klassifikatsioonil on oluliselt parem reprodutseeritavus kui Brookeri süsteemil, kasutatuna nii erinevate uurijate poolt, kui ka ühe uurija puhul erinevatel vaatlustel [Della Valle et al 2002].

Arcqi klassifikatsiooni on kasutatud rohkem saksakeelsetes maades. Analoogiliselt Brookeri klassifikatsiooniga on täpsustamata ossifikaadi minimaalne suurus. Ossifikaatide lokaliseerimise osas eristatakse marginaalseid ja isoleeritud ossifikaate ning 3. klassis ka ossifikaadi paiknemist proteesi suhtes. Arcqi 1. kraad (üksikud ossifikaadid ja marginaalsed ossifikaadid ilma vaagna ja reieluu vahelise “sildumiseta”) hõlmab Brookeri I ja II klassi ning osa IIIst; 2. kraadi korral on täielik luuline moodustis ühel pool ning 3. kraadi korral mõlemal pool endoproteesi. Nii on ka see süsteem iseloomult peamiselt kvantitatiivne. [Arcq 1973].

1975. aastal avaldas DeLee koos kaasautoritega klassifikatsiooni, mille puhul hinnatakse nii ossifikaatide suurust kui ka nende paiknemist. I klassi korral on tegemist pehmes koes paiknevate luustumistuumadega ükskõik millises liigeses külgnevas piirkonnas, kuid seejuures ei arvestata alla 5 mm maksimaalse joonmõõduga luusaari. II ja III klass tähistavad luustumise esinemist implantaadi suhtes vastavalt lateraalsel või mediaalsel ning siia lisatakse veel tähed A ja/või B, mis märgivad luuvohandi paiknemist kas vaagna- ja/või reieluul. Eelnevale lisatakse veel luustumise ulatust märkiva araabia number: 1 – HO hõlmab kuni 50% vaagna ja reieluu vahemikust, 2 – HO hõlmab üle 50% vaagna ja reieluu vahemikust, 3 – vaagna ja reieluu vaheline ala on ossifikaatide poolt täielikult sillatud [DeLee 1976].

Lisaks eespool toodud klassifikatsioonidele on kasutusel olnud mitmeid modifitseeritud süsteeme, kus peamiseks hindamiskriteeriumideks on ossifikaatide suurus [MacLennan et al 1984, Nollen&Slooff 1973, Pritchett 1995, Hamblen et al 1975, Finerman et al 1981, Rosendahl et al 1977, Hierton 1983, Jowsey 1977]. Peale selle mainitakse veel vähemalt 14 süsteemi HO hindamiseks [Neal et al 2002]. Inimeste puusaliigese piirkonnas tekkiva HO hindamisele on Brooker'i süsteemile sarnanevad süsteemid leidnud kasutust ka HO hindamisel lülisamba diski proteesimise järgselt [McAfee et al 2003] ja HO loomudelisel küülikutel [Schneider et al 1998, Rumi et al 2005].

4. Vigade allikad HO hindamisel

Patomorfoloogiaalases teaduses, kus morfoloogilistele muutustele antavate hinnangute standardiseerimiseks rakendatakse mitmesuguseid klassifikatsioone, on hinnangusüsteemide abil saadud tulemuste korratavuse küsimus olnud kogu aeg aktuaalne. Võimalust teatud süsteemi kasutamisel antud hinnangut reprodutseerida nimetatakse reliaabluseks e. usaldusväärsuseks [Svanholm et al 1989].

Usaldusväärsuse hindamiseks kasutatakse kappa näitajat. Kappa arvutusmeetodi publitseeris esmakordselt Cohen [1960] ja seetõttu nimetatakse tema meetodil arvatud näitajat ka Cohen'i kappa'ks [Svanholm et al 1989].

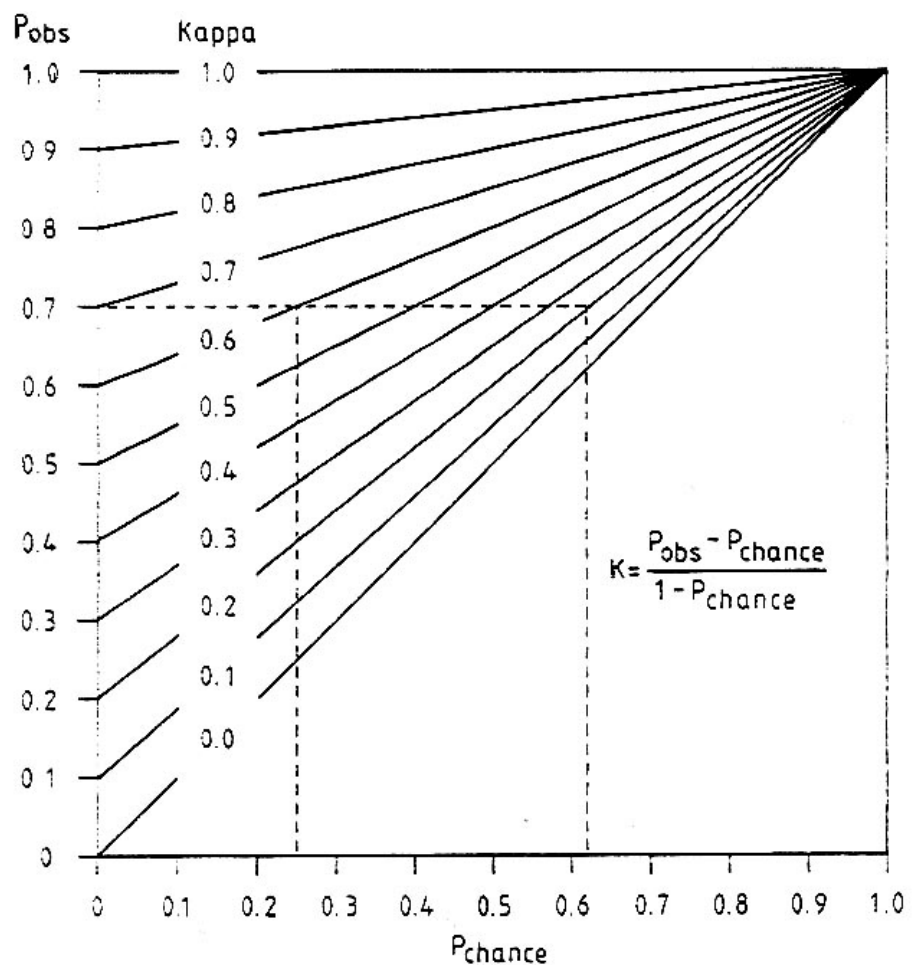
Kokkuvõtlikult (vt. Joonis 2) on kappa juhuslikkuse suhtes korrigeeritud hinnangute või arvamuste kattumine [Cohen 1960].

Joonis 2. Kappa tähenduse graafiline presentatsioon [Svanholm et al 1989], kus:

P_{obs} – katses leitud hinnangute kattumine;

P_{chance} – juhuslikkusest tingitud hinnangute kattumine;

κ – hinnangute tegelik kattumine.



Puusalige TEP järgse HO hindamisel enim kasutataval Brooker'i klassifikatsioonil on näidatud probleemina madalat korduvate hindamiste ja hindajate-vahelist usaldusväärsust [Neal et al 2000b, Wright et al 1994]. Ulatuslikus mitmekeskuselises uuringus on Cohen'i kappa väärtuseks saadud

0.50 (95%CI 0.30-0.70), mis hinnanguliselt tähendab “rahuldav” [Neal et al 2000b]. 1994 a. revideeriti Brooker'i klassifikatsiooni, lisades süsteemile täiendavaid täpsustavaid kriteeriume, kuid hindajate-vahelise usaldusväärsuse väärtus jäi ka siis vahemikku 0.57 kuni 0.68 [Wright et al 1994]. Tõstasime küsimuse, mis on vigade allikas selliste süsteemide rakendamisel HO hindamiseks? Röntgenoloogilise hindamise tulemuste adekvaatseks kontrollimiseks oleks vajalik HO histoloogiline ja histomorfomeetiline uurimine kooskõlas kompuutertomograafilise leiuga. Selline uurimismaterjal on kliinikus kättesaadav aga vaid kordusoperatsioonide käigus. Kuna selliseid operatsioone tehakse ossifikatsioonidega patsientidel harva, ei ole sellise uurimismetoodika laialdane rakendamine võimalik.

HO klassifitseerimiseks on kasutatud ka täielikult kvantitatiivset Schoellneri meetodit, mis põhineb digitaalplaneetrisel analüüsile [Schoellner et al 2000]. Selle alusel jaotatakse ossifikaadid lokaliseerimise sõltumatult kümnesse suurusklassi, kusjuures ossifikaadi minimaalseks suuruseks, mida digitaaltehnika abil sedastatakse, on $0,1 \text{ cm}^2$ [Schoellner et al 2000].

Tehnilise keerukuse tõttu on see meetod aga igapäevaseks kliiniliseks kasutamiseks liiga aeganõudev ja komplitseeritud. Digitaalplaneetrisel hindamine koosneb meetodiliselt kahest etapist – kujutise diagnoosimisest ja kujutise tehnilisest ülesmärkimisest, mille tulemuseks on matemaatiliselt hinnatavad nominaalväärtused. Me otsustasime kasutada seda meetodit klassifitseerimisel tehtava vea päritolu hindamiseks. Kaasates uuringusse mitmed hindajaid, kes sooritavad mitu mõõtmist samal ajahetkel ja erinevatel ajahetkedel, on dispersioonmudeli kasutamisel võimalik leida tehnilise vea suurus ning seda arvestades leida ülejäänud varieeruvuse hindamise kaudu ka diagnoosimisel tekkiv viga.

UURIMISTÖÖ EESMÄRK

- 1) Määrata HO esinemissageduse erinevused uurimisalustel patsientidel, kui hindamiseks kasutatakse erinevaid HO klassifikatsioone.
- 2) Arvestada välja HO hindamisprotsessis tehtava vea suurus ja selle allikad.
- 3) Hinnata enamlevinud HO klassifikatsioonide usaldusväarsust ning koostada nende baasil kõrgema usaldusväarsusega hindamissüsteem, mille kasutamisel saadud tulemused oleksid võrreldavad uue süsteemi aluseks olnud klassifikatsioonide abil saadud tulemustega.

UURIMISOBJEKT JA MEETODID

Klassifikatsioonide usaldusvääruse hindamine

Uuringusse kaasati 111 patsienti, kellel teostati Tartu Ülikooli traumatoloogia ja ortopeedia kliinikus 2002. aastal puusaliigese TEP ning kes olid kaasatud kliinikus toimuvasse ulatuslikumasse HO fenomeni käsitlevasse uuringusse (Eesti teadusfondi grant 5210). Tartu Ülikooli Eetikakomitee kiitis antud uuringu heaks 2001. aastal. Uuritavate hulgas oli 65 nais- ja 46 meespatsienti, kelle keskmiseks vanuseks oli vastavalt 67,6 ja 62,7 eluaastat. Kõige sagedasemaks TEP näidustuseks oli primaarne koksartroos (97 juhul).

Kõik uuringus osalenud patsiendid said postoperatiivperioodis ühenädalase kuurina kas 200 mg tselekoksiibi (Celebrex, Pfizer, USA) või 100 mg diklofenak-naatriumi ning tromboosivastaseks profülaktikaks madalmolekulaarset hepariini vähemalt 5 päeva jooksul. Implanteeriti nii tsementeeritavaid proteese – 97 juhul Link Lubinus SP II (Waldemar LINK, Saksamaa) kui ka mittetsementeeritud Zweymüller'i tüüpi proteese (SLPlus, BiconPlus, Vermex AG, Šveits) – 14 juhul.

Hindamise aluseks olid antero-posterioorsed e. frontaalasapinnas tehtud röntgenülesvõtted puusaliigesest ja reie proksimaalosalast, mis olid tehtud 12-14 kuud pärast operatsiooni ning võrdluseks olid varases postoperatiivses perioodis (mõni tund pärast operatsiooni lõppu) samas projektsioonis tehtud ülesvõtted. Röntgenülesvõtete võrdlemisel osales kokku neli hindajat, kellest kaks olid liigesproteesimise alal kogenud ortopeedid ning kaks ortopeedia eriala residendid. Hindamine toimus ühekordse pimeuuringuna ning hindajatel ei olnud lubatud hindamise ajal omavahel hinnatavaid ülesvõtteid arutada. Hindamine toimus Brooker'i [1974], DeLee [1976], Arcq'i [1973], Della Valle [2002] ja uue HO klassifikatsiooni alusel. Uus klassifikatsioon koostati Brooker'i ja Della Valle süsteemide liitmisel, uurijate konsensusena.

Digitaalplaneetriline analüüs

Uuringusse valiti eelmises lõigus nimetatud patsientide hulgast juhuvaliku teel 28 patsienti, kellel oli röntgenoloogiliselt diagnoositud HO. Hindamiseks kasutati antero-posterioorseid röntgenülesvõtteid, mis olid tehtud 12-14 kuud pärast operatsiooni ning võrdluseks olid samas suunas tehtud ülesvõtted varasest postoperatiivsest perioodist. Röntgenülesvõtted digitaliseeriti ja HO ulatuse hindamiseks rakendati programmi Adobe Photoshop versioon 5.0.2. Röntgenülesvõtete kalibreerimise aluseks kasutati puusaliigese endoproteesi teadaolevaid ja isotroopselt projitseeruvaid bilateraalsümmeetriliste objektide mõõtmeid (reiekomponendi kaeladiameetri ja proteesipea avause äärediaameetri projektsiooni) (vt. Joonis 3).

Selleks, et lisaks tehnilisele veale ja diagnoosimisveale leida võimalikud erinevused uurijate ettevalmistuse osas, kaasati uuringusse kuus hindajat, kellest kaks olid ortopeedid, kaks radioloogid ning kaks morfoloogid. Hindamine toimus kahe mõõtmis-sessioonina, mille ajaline intervall oli 3 kuud. Ühe sessiooni käigus diagnoosis iga hindaja ossifikatsioonid ja märkis need arvutiprogrammi abil kolmel korral järjest, võimaldades nii välja arvutada tehnilise vea ja diagnoosimisvea erinevate uurijate vahel. Kahe erineva hindamissessiooni tulemusel saadud andmed võimaldasid välja arvutada diagnoosimisvea ühel ja samal hindajal. Hindamine toimus ühekordse pimeuuringuna ning hindajatel ei olnud lubatud hindamise ajal omavahel hinnatavaid ülesvõtteid arutada.

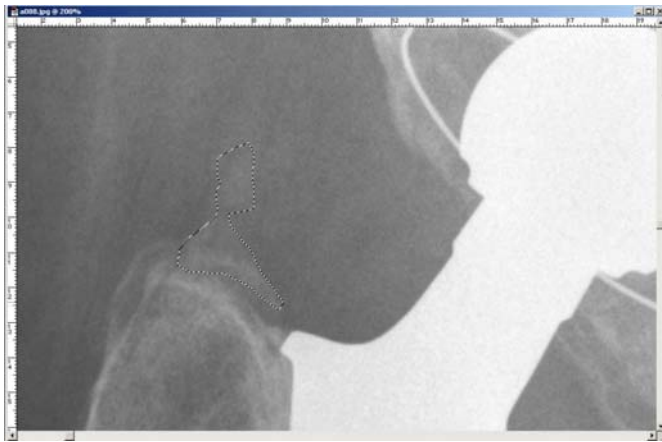
Statistiline analüüs

Erinevate klassifikatsioonide usaldusväärsuse hindamise aluseks on võetud omavahel kattuvaid hinnangud andnud hindaja-paaride proportsioon kõigist võimalikest hindaja-paaridest ning nende alusel arvutatud Cohen'i kapp, kui juhuslikkuse suhtes korrigeeritud kooskõla näitaja [Cohen 1960], mis seetõttu peegeldab süsteemide reprodutseeritavust. Arvutuste tegemiseks on kasutatud statistika-tarkvara "R", versioon 1.9.0 [Dalgaard 2002] ja selle täienduspaketti "concord".

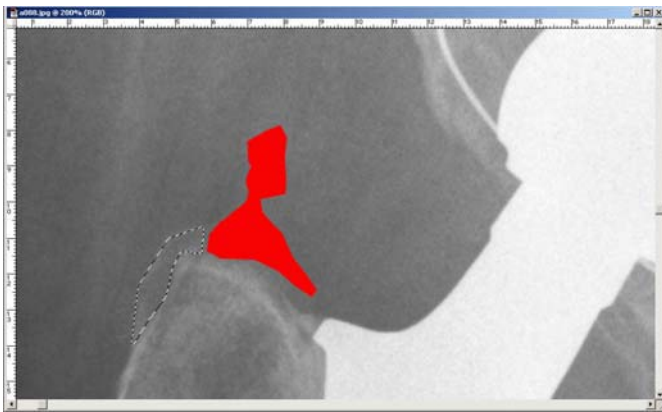
Dispersioonimudel koostati arvutiprogrammi STATISTICA abil.

Statistiline olulisusnivoo on defineeritud kui $p < 0,05$.

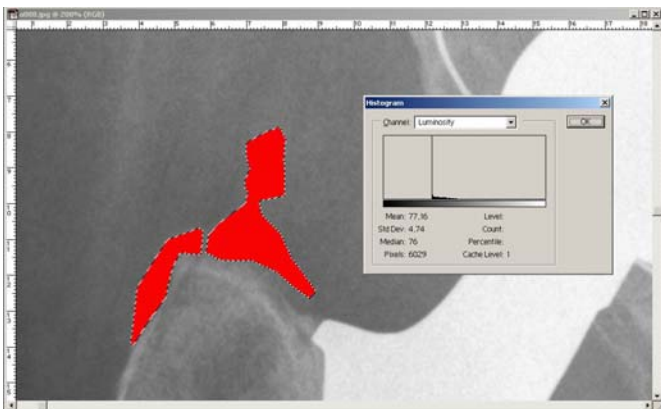
Joonis 3. Heterotoopse ossifikatsiooni projektsiooni selekteerimine (A), diferentseerimine (B) ja projektsioonialuse pindala mõõtmine digitaalplaneerilisel meetodil (C). Hindamise käigus oli kõigil hindajatel võrdluseks kasutada vahetult pärast operatsiooni tehtud röntgenülesvõte.



A



B



C

TULEMUSED

1. HO digitaalplaneetria

Mõõtmistulemust kirjeldab alljärgnev valem:

$$Y_{ijkl} = a_i + b_j + c_{ij} + d_{ijk} + e_{ijkl}; \text{ kus}$$

(Y) on mõõtmistulemus; (i) patsiendi järjenumbr, (j) arsti järjenumbr; (k) hindamissessiooni järjenumbr ja (l) hindamiskorra järjenumbr; (a),(b),(c),(d) ja (e) – erinevad funktsioonid erinevatele argumentidele. Seega oleks dispersioonikomponentidel järgmine tähendus:

- a_i röntgenülesvõttest endast tulenev varieeruvus, arvutatuna kõigi hindajate ja kõigi hinnangute üldkeskmise alusel;
- b_j iga hindaja süstemaatilist kõrvalekaldumist kirjeldav varieeruvus (nn eelarvamuslik viga);
- c_{ij} iga hindaja ja röntgenülesvõtte koosmõjul tekkiv varieeruvus – kirjeldab hindajate-vahelist varieeruvust;
- d_{ijk} iga hindaja, röntgenülesvõtte ja hindamissessiooni koosmõjul tekkiv varieeruvus – kirjeldab hindaja varieeruvust;
- e_{ijkl} iga hindaja poolt kujundi detekteerimist ja selekteerimist kirjeldav varieeruvus nn tehniline viga ehk meetodi mõõtmisviga.

Igale parameetrile vastava dispersioonikomponendi hinnang on esitatud Tabelis 1.

Tabel 1. Dispersioonikomponentide hinnang mõõtmisel ja nende olulisus.

| | Osakaal kogu dispersioonis | Viga | Z-väärtus | p-väärtus |
|---|----------------------------|---------|-----------|-----------|
| Röntgenülesvõtte (a_i) | 31416.00 | 8858.64 | 3.55 | 0.0004 |
| Eelarvamuslik varieeruvus (b_j) | 597.63 | 514.80 | 1.16 | 0.2457 |
| Hindajate-vaheline varieeruvus (c_{ij}) | 2693.22 | 847.96 | 3.18 | 0.0015 |
| Hindaja varieeruvus (d_{ijk}) | 6431.66 | 769.03 | 8.36 | <.0001 |
| Tehniline varieeruvus (e_{ijkl}) | 846.48 | 65.49 | 12.93 | <.0001 |

Tabelist 1 on näha, et peamine osa mõõdetud väärtusest tuleneb röntgenülesvõttest endast ning erinevate hindamiste käigus tekkiv varieeruvus on sellest mitu korda väiksem. See näitab, et digitaalplaneetria meetod võimaldab adekvaatselt hinnata HO suurust röntgenülesvõtetel. Olulisemateks erinevuste allikaks hinnangute andmisel on nii erinevate hindajate kui ka sama hindaja antud diagnooside varieeruvus, mis on detailsemalt lahti kirjutatud töö diskussiooni osas.

2. HO klassifikatsioonide võrdlus

Tabelis 2 on näha, et keskmiseks HO esinemissageduseks Brooker'i ja Arcq'i klassifikatsiooni alusel on 27,7%, DeLee jaotuse kasutamisel aga 24,5%, mis ei ole statistiliselt oluliselt erinevad tulemused. Kui Della Valle klassifikatsiooni puhul kasutada HO esinemissageduse arvestamisel autorite soovitusel klassifitseerida ossifikaadid, mille maksimaalmõõde on alla 1 cm, samasse klassi HO puudumisega, on HO esinemissagedus nende meetodi põhjal 19,8%, mis erineb statistiliselt olulisel määral nii Brooker'i kui Arcq'i skaalal saadud tulemustest. Seega võib meie analüüsi tulemusel HO esinemissagedus varieeruda erinevate klassifikatsioonide kasutamisel keskmiselt 1,4 korda. Cohen'i kapp väärtused on esitatud Tabelis 3. Liidetud süsteemi kapp väärtuseks oli 0.881.

Tabel 2. HO esinemissagedus (protsentides) erinevate klassifikatsioonide kasutamisel

| Süsteem | Brooker | DellaValle | Arcq | DeLee |
|------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------|
| 1. hindaja | 27,9 | 21,6 | 27,9 | 24,3 |
| 2. hindaja | 24,3 | 12,6 | 24,3 | 19,8 |
| 3. hindaja | 28,8 | 20,7 | 28,8 | 26,1 |
| 4. hindaja | 29,7 | 24,3 | 29,7 | 27,9 |
| Keskmine | 27,7 ^a | 19,8 ^{ab} | 27,7 ^b | 24,5 |

Tähed a ja b indeksitena tähistavad statistiliselt olulist erinevust

Tabel 3. Erinevate klassifikatsioonisüsteemide kapp väärtused

| | Süsteem | Brooker | DellaValle | Arcq | DeLee alaklassid |
|-------|----------------|-----------|------------|-----------|---------------------|
| n=111 | Kappa väärtus* | 0.814 | 0.871 | 0.897 | 0.862 |
| | 95%CI | 0.72-0.91 | 0.81-0.93 | 0.76-0.96 | 0.80-0.99 |

*Kappa väärtused arvatuna kõigi hindamistulemuste alusel.

3. Uue HO klassifikatsiooni koostamine

Arvestades, et Brooker'i klassifikatsioon on käesolevaks ajaks kõige sagedamini kasutatud süsteem HO hindamiseks [Neal et al 2002], millel aga on teiste meie poolt uuritud süsteemidega tagasihoidlikum usaldusväärus (Tabel 3), otsustasime koostada uue klassifikatsioonisüsteemi, mis baseeruks kõrgema usaldusväärusega süsteemil, kuid oleks vajadusel ka tagasi konverteeritav nii Brooker'i kui ka teiseks tema aluseks olnud süsteemiks. Nii oleks võimalik uue süsteemiga saadud tulemusi võrrelda varem avaldatud tööde tulemustega.

Arcq'i klassifikatsioonis esineb uuritud klassifikatsioonidest suurim hinnangute vaheline kooskõla. Arq'i süsteem ei sea ossifikaatide minimaalsele suurusele piiranguid ning HO esinemissagedus oli meie uuringus selle süsteemi kasutamisel sama, mis Brooker'i süsteemi kasutamisel (Tabel 2). Puusaliigese TEP järgse HO raskusastme täpsustamises on see süsteem aga ühekülgne. Praktiliselt kõik HO juhud selles süsteemis said hinnangu "1". Selle süsteemi kõrge kapp väärtus ongi osaliselt põhjustatud väga suure hulga hinnangute kuulumisest klassi "1". Meie uuringus liigitusid ainult üksikud kõige raskemad HO juhud teistesse klassidesse. DeLee klassifikatsioon gradueerib HO tema ulatuse alusel ning selle süsteemi põhimõte erineb teistest uuritud süsteemidest kõige markantsemalt – seega oleks selle ühendamisel Brooker'i süsteemiga olnud tulemuseks väga keeruka ülesehitusega klassifikatsioonisüsteem. Seetõttu valisime ühendamiseks Della Valle klassifikatsiooni. Sellel süsteemil on olemas küllaldane hindajate-vaheline usaldusväärus. Samuti on ta paremini kasutatav kliinilises töös, kuna baseerub selgematel kriteeriumitel ning jaotades patsiendid kolme põhiklassi, eristuvad kolm erinevat kliinilist käsitlust vajavat rühma [Della Valle 2002]. Põhimõtteliselt ülesehituselt on DellaValle süsteem sedavõrd iseseisev, et lihtne konversioon ja võrdlemine varasemate töödega ei oleks võimalik. Uue klassifikatsiooni koostamise alustingimuseks seadsime, et see peaks olema kergesti konverteeritav mõlemasse tema loomisel aluseks võetud, Brooker'i ja Della Valle süsteemi.

Uues klassifikatsioonis on kolm tasandit. Esimene kattub täielikult Della Valle ja kaasautorite kolme klassiga: A, B ja C ning ka uues süsteemis tähistatakse neid samal viisil. See tasand tagab Della Valle süsteemi reprodutseeritavuse ja loogilisuse kliinilise taktika valikuks [Della Valle et al 2002].

Klassifikatsiooni teine tasand integreerib Brooker'i süsteemi ning sellist kombinatsiooni soovime kasutada kliinilises töös ja uurimistöös. Esimese tasandi tähtedele lisatakse numbrid 0-st kuni 3-ni. Siin tähistab "0" ossifikatsiooni täielikku puudumist, "1" tähistab mitteluulistesse kudedesse isoleeritult moodustunud ossifikaati, "2" olemasoleva luustruktuuriga ühenduses olevat, marginaalse

lokalisatsiooniga ossifikaati ning “3” tähistab täielikku luulist sildumist kas ühtse ossifikaadi või ossifikaatide konglomeraadi näol vaagna luude ja reieluu vahel, mis kliiniliselt tähendab funktsiooni puudumist liigeses ja röntgenoloogiliselt on diagnoositav fibroosse anküloosina.

Sellel klassifikatsiooni tasandil saame lahenduse ka ulatuslike isoleeritud ossifikaatide hindamisele, kuna need jagunevad klasside B1 ja C1 vahel samal põhimõttel nagu marginaalsed ossifikaadidki. See tähendab, et need jaotatakse kahe klassi vahel vastavalt vaagna luude ja reieluu vahel vabaks jäävale distantstile.

Klassifikatsiooni esimene ja teine tasand on esitatud võrdlevalt teiste enamlevinud antero-posterioorsete röntgenülesvõtete hindamisel kasutatavate klassifikatsioonisüsteemidega tabelis 4.

Uue klassifikatsioonisüsteemi kolmas tasand süstematiseerib ossifikaatide lokalisatsiooni antero-posterioorsel röntgenogrammil. See muudab meie süsteemi osaliselt võrreldavaks DeLee süsteemi selle osaga, mis käsitleb HO lokalisatsiooni. Lühidalt seisneb see tasand lokalisatsioonitähiste lisamises teise tasandi araabia numbritele. Siin tähistavad suurtähed “L” (lateraalne) ja/või “M” (mediaalne) HO paiknemist endoproteesi suhtes vastavalt kas lateraalsel või mediaalsel ning teise tasandi klassi “2” puhul lisandub väiketäheline märg “p” (*pelvis*) ja/või “f” (*femur*), mis tähistab marginaalsete ossifikaatide lokaliseerumist vastavalt kas vaagna luudel või reieluul.

Tabel 4. Uue klassifikatsioonisüsteemi kattuvus ja erinevused teiste käesolevas töös testitud klassifikatsioonisüsteemidega.

| Uus klassifikatsioon | | Brooker'i süsteem | Della Valle süsteem | Arcq'i süsteem | DeLee süsteem |
|--|---|-------------------|---------------------|----------------|---------------|
| Tasand 1 | Tasand 2 | | | | |
| A | A0 HO puudub | 0 | A | 0 | 0 |
| | A1 Isoleeritud ossifikaadid, igas suunas alla 1 cm | I | A | 1 | 0 või 1 |
| B Ossifikaadid jätavad vaagna ja reieluu vahele vähemalt 1 cm vahemiku | B1 Isoleeritud ossifikaadid, igas suunas üle 1 cm | I | B | 1 | 1 või 2 |
| | B2 Marginaalsed ossifikaadid | II | B | 1 | 1 või 2 |
| C Ossifikaadid jätavad vaagna ja reieluu vahele alla 1 cm vahemiku; anküloos | C1 Isoleeritud ossifikaadid, igas suunas üle 1 cm | I | B | 2 või 3 | 1 või 2 |
| | C2 Marginaalsed ossifikaadid | III | C | 2 või 3 | 1 või 2 |
| | C3 anküloos | IV | C | 2 või 3 | 3 |

DISKUSSIOON

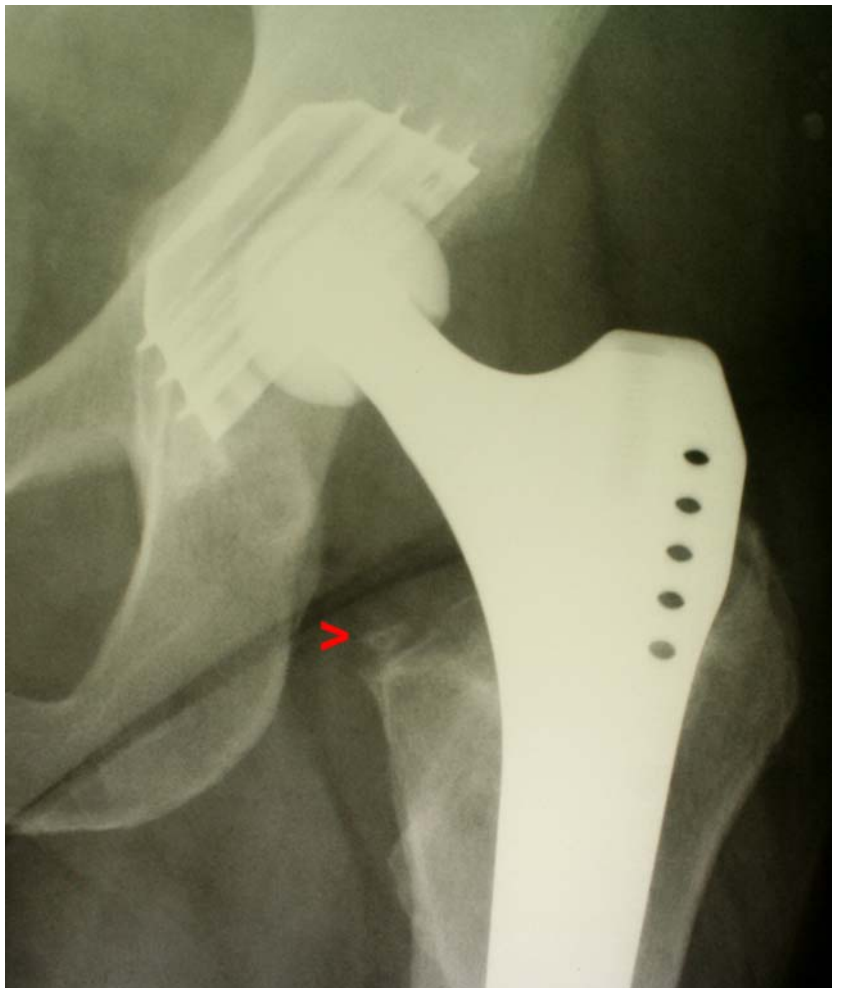
Digitaalplaneerilise analüüsi dispersioonist pärines kõige suurem osa röntgenülesvõttest endast, mis kinnitab selgelt, et digitaalplaneerimise meetod näitab tõepoolest eeskätt muutusi, mis on röntgenülesvõtetel objektiivselt leitavad. Märkimisväärne osa variatsioonist pärines ühe ja sama hindaja antud hinnangute erinevusest ühele ja samale röntgenülesvõttele erinevatel ajahetkedel (hinnang=6431,66; $p<0,0001$). Mõnevõrra väiksem, kuid samuti statistiliselt oluline oli erinevate hindajate vaheline varieeruvus (hinnang=2693,22; $p=0,0015$). Pealtnäha tundub, et tegemist on üllatava tulemusega, kuid arvestades, et selles uuringus on tegelikult maatriksis vaid 6 liiget (kuus hindajat), on selles maatriksiosas täheldatav varieeruvus aktsepteeritav. Süstemaatilist kõrvalekaldumist hindajatel ei esinenud. See tähendab nn. eelarvamuslik varieeruvus ei mõjutanud hindamisprotsessi (hinnang=597,63; $p=0,2457$). Süstemaatilist kõrvalekaldumist ei esinenud ka erineva koolituse läbinud hindajate (ortopeedide, radioloogide ja morfoloogide) erialade kaupa grupeerimise puhul. Arvutiprogrammi Adobe Photoshop abil teostatud ossifikaadi piiride diferentseerimise ja selekteerimise käigus tekkiv nn mõõtmise varieeruvus oli märkimisväärselt väiksema ulatusega kui hindaja ning hindajate-vaheline varieeruvus. Kuigi mõõtmise varieeruvus omas statistiliselt olulist mõju ka üldisele dispersioonile (hinnang=846,48; $p<0,0001$), oli see suurusjärgu võrra väiksem kui diagnoosimise dispersioon. Neid tulemusi kokku võttes võiks järeldada, et diagnoosimisvea kujunemises mängivad põhilist rolli diagnoosimiseks rakendatavad kriteeriumid ehk siis hindamissüsteem ja selle kasutamise vilumus, mitte aga erialaline ettevalmistus.

Miks meie valisime antero-posterioorsetel röntgenülesvõtetel põhineva klassifikatsiooni? Kirjanduses on publitseeritud vähemalt kaks artiklit, mis näitavad erinevaid olukordi, kus HO tuleb puusaliigese piirkonnas esile ainult vähemalt kahe erisuunalise ülesvõtte hindamisel [Moed&Smith 1996, Schmidt&Hackenbroch 1996]. Need süsteemid näitasid küll HO esinemist regioonides, mis antero-posterioorsetel röntgenülesvõtetel jäävad diagnoosimata, kuid ei mõjutanud põhimõtteliselt HO jaotumist erinevatesse raskusastmetesse. Oluliseks põhjuseks, miks meie uuringus oli vaja parandada antero-posterioorsetel röntgenülesvõtetel põhineva klassifikatsioonisüsteemi usaldusväärsust, olid ka praktilised kaalutlused – Tartu Ülikooli Kliinikumi Traumatoloogia ja ortopeedia kliinikus 2002. kuni 2003. aastal teostatud, 400 patsienti hõlmanud prospektiivse, TEP pikaajalisi tulemusi hindava uuringu raames olid kogutud seeriad antero-posterioorsetest röntgenülesvõtetest.

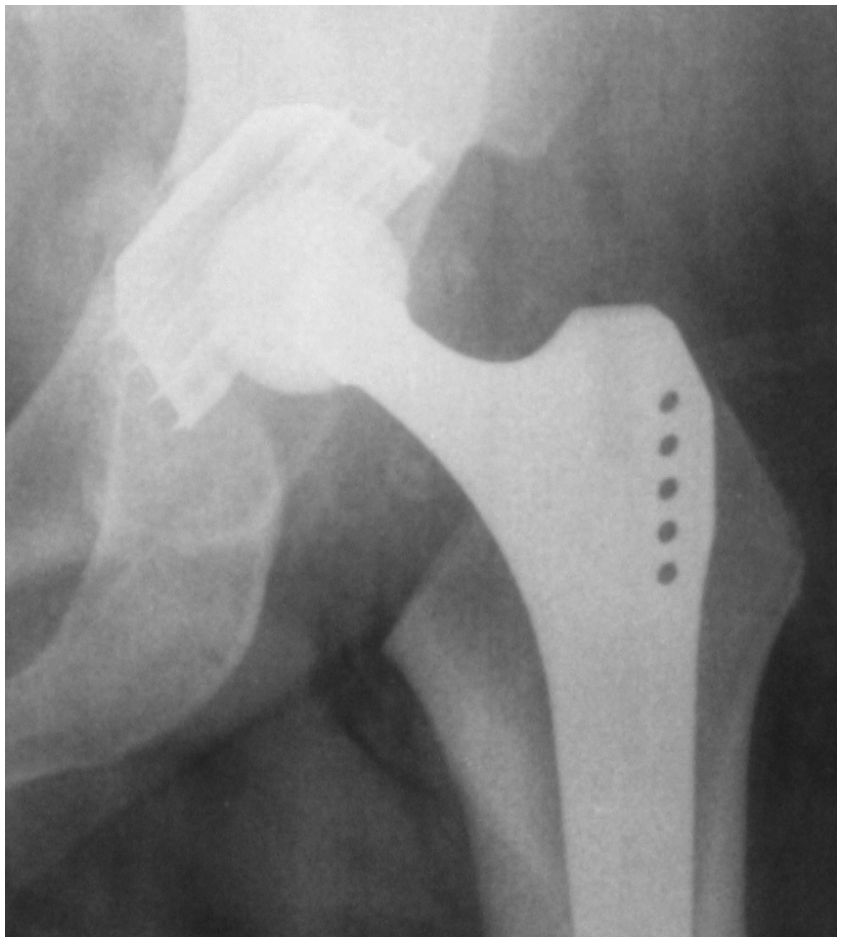
Nagu näha, mõjustab publitseeritud artiklites HO esinemissagedust lisaks sisulistele teguritele ka see, millist klassifikatsiooni on HO hindamiseks kasutatud.

Joonis 4. Väikese suurusega ossifikaat 12 kuud pärast operatsiooni (A, tähistatud noolega (>)), mõõtmetega alla 5 mm, mis mõnede süsteemide alusel hinnatakse kui ossifikaadid ning mõnede süsteemide järgi neid ei arvestata. Võrdluseks varane postoperatiivne röntgenülesvõte (B), millel näha luustruktuuride puudumine vaatlusaluses tsoonis.

A



B



Brookeri klassifikatsioon [Brooker et al 1973] jätab täpselt määratlemata, millise suurusega moodustistest hakata arvestama HO esinemist. Väikeste ossifikaatide selge piiritlemine on meie töödes olnud alati suureks probleemiks, kuna mõnemillimeetriste dimensioonide puhul ei ole luustruktuuri võimalik täpselt hinnata. Seetõttu on väga raske öelda, kas selline mõnemillimeetrise läbimõõduga moodustis on ossifikaat, kaltsifikaat või artefakt. Juhul kui tegemist on alles moodustuva ossifikaadiga, mille mõõtmed veel suurenevad ja mille välispiir ei ole selge, võib hindamine osutada üldse võimatuks. Sama probleemi on täheldanud ka teised autorid ning see asjaolu vähendab oluliselt Brookeri klassifikatsiooni interpreteeritavust [Della Valle et al 2002]. DeLee klassifikatsiooni puhul on selle probleemi lahendamiseks jäetud arvestamata alla 5 mm ossifikaatide esinemine, Della Valle klassifikatsioon jätab välja alla 10 mm ossifikaadid. Sellest tulenevalt ei ole HO esinemissagedus samadel patsientidel ühesugune, kui hindamisel kasutatakse erinevaid klassifikatsioone ja hindamiskriteeriume. Joonisel 4 on kujutatud ossifikaat suurima joonmõõtmega alla 5 mm, mis mõningate uuritud süsteemide alusel loetakse ossifikatsiooniks ning mõningate alusel mitte.

Mõningane ebakõla esines meie poolt uuritud klassifikatsioonides ka suurema ulatusega HO määramisel. Selle põhjuseks on väga erinevad printsiibid raskete juhtude liigitamisel.

Hindajate-vaheline usaldusväärsus. Ennekõike ilmneb, et meie uuringus määratud kapp väärtused on suhteliselt kõrged, võrreldes varasemate töödega [Della Valle 2002, Wright et al 1994]. Üks võimalik selgitus hindajate-vahelise usaldusväärse sellisele näilisele tõusule on see, et mitme erineva klassifikatsiooni alusel teostatud hindamised viis iga hindaja läbi ajalisel väga lähestikku ning uuringu alusteks olid samad patsiendid. Meie uuringu tulemustest aga ilmneb, et kõige levinuma, Brooker'i süsteemi hindajate-vaheline usaldusväärsus on statistiliselt oluliselt väiksem kui teiste uuritud süsteemide vastav näitaja. Ülejäänud uuritud klassifikatsioonide kapp oli väga kõrge väärtusega.

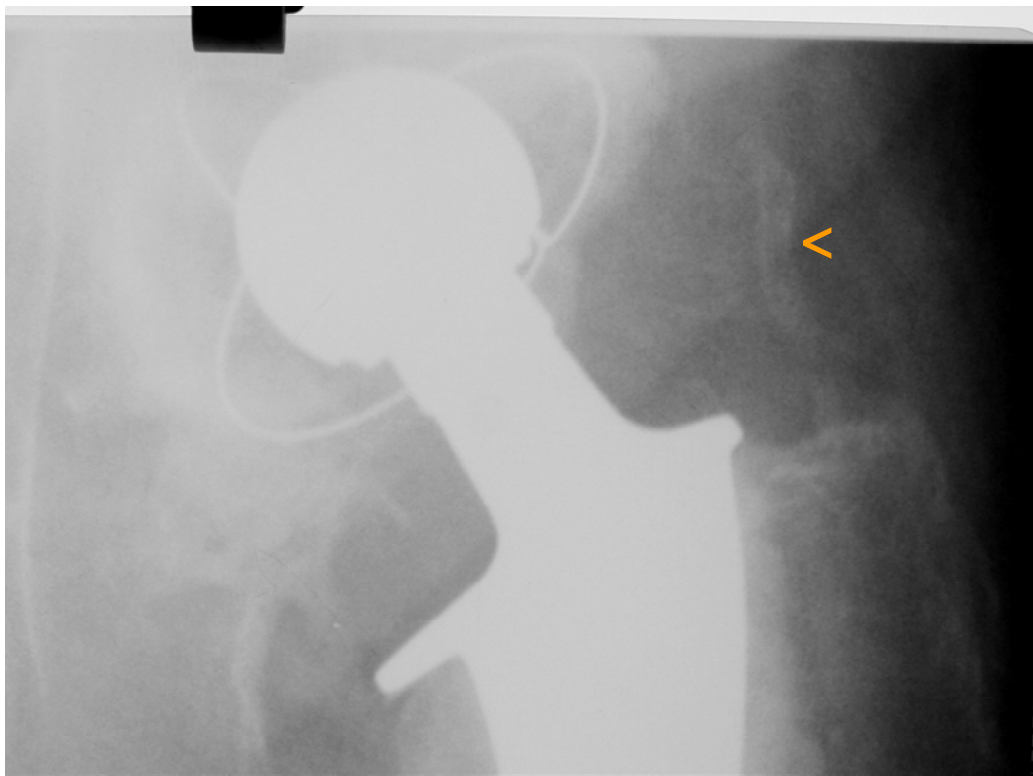
Arvestades, et Brooker'i klassifikatsioonisüsteemis on viis klassi, samas kui Della Valle süsteemis kolm ning DeLee ja Arcq'i süsteemides neli, võib see osaliselt seletada Brooker'i süsteemi madalamaid kapp-väärtuseid. Kliinilisest aspektist on süsteemi hea reprodutseeritavus ja täpse piiri vedamine erinevat ravi või prognostilist käsitlust nõudvate juhtude vahele olulisem kui juhtude detailne eristamine. Meil õnnestus Brooker'i süsteemi usaldusväärst suurendada teiste klassifikatsioonidega võrreldavale tasemele, kui me ühendasime omavahel nn. kerged juhud (I ja II klass) ning nn. rasked juhud (III ja IV klass), kuid selline tegevus on meelevaldne ning vähendab süsteemi täpsust. Samuti ei muuda see manööver klassifikatsioonipõhimõtteid, mistõttu jäävad alles kõik selle puudused, nagu kõigi isoleeritud ossifikaatide paigutamine ühte klassi [Wright et al 1994].

Kõige sagedasemini tulebki Brooker'i klassifikatsiooni puudustest ette isoleeritud ossifikaatide liigitamise probleem. Need on suured isoleeritud ossifikaadid, mis ulatuslike mõõtmete tõttu hõlmavad suurema osa vaagnaluude ja reieluu vahelisest distantsist (vt joonis 5). Nii paigutatakse need patsiendid, kellel puuduvad marginaalsed ossifikaadid, igal juhul I klassi. Eelpool kirjeldatud isoleeritud ossifikaat, jättes reie- ja vaagnaluu vahelisest alast vabaks alla 1 cm, kuulub Brooker'i süsteemis I klassi, ning seda nimetatakse HO kergeks vormiks [Brooker et al 1973], kuid õigupoolest on tegemist suuremõõtmelise ossifikaadiga (vt joonis 5). Sellised ossifikaadid võivad potentsiaalselt põhjustada kliinilisi sümptomeid. Ka Arcq'i klassifikatsioon ei arvesta klassifitseerimisel isoleeritud ossifikaadi enda suurust. Della Valle süsteem eristab, kas ossifikaadi maksimaalmõõde on üle või alla 1 cm ja paigutab suured isoleeritud ossifikaadid keskmisesse klassi (B). Sobiv jaotus sellise HOga patsiendi jaoks on olemas vaid DeLee klassifikatsioonis. Uues süsteemis on need ossifikaadid jaotatud kahe alaklassi B1 ja C1 vahele, tuues välja seega potentsiaalselt kliinilisi kaebusi põhjustava raskema ossifikatsiooni tüübi. Meie uuringus esines selline situatsioon keskmiselt 5,9% juhtudest. Erinevate hindajate poolt liigitati 4 kuni 9 juhul ossifikaat Brookeri süsteemis I klassi, kuid uue klassifikatsiooni alusel paigutus see B1 või C1 klassi.

Kui DeLee klassifikatsioon määrab küllaltki täpselt lisaks ossifikaatide suurusele ka nende paiknemise ning teeb nii võimalikuks operatsioonitehnilise (näiteks kasutatud juurdepääsu) potentsiaalse mõju hindamise HO kujunemisele. Brooker'i klassifikatsioon eristab HO lokalisatsiooni osas ainult seda, kas ossifikaat on marginaalne või isoleeritud. Arcqi klassifikatsioon eristab HO paiknemise endoproteesi suhtes mediaalsel või lateraalsel ning Della Valle meetod on ainult kvantitatiivne ja ei täpsusta HO lokalisatsiooni. Uue klassifikatsioonis I tasand on kvantitatiivne ning HO lokaliseerumist eristatakse klassifikatsiooni II tasandil (skeletisüsteemiga seotuse või isoleerituse aspektist) ja III tasandil (proteesi suhtes paiknemise aspektist).

Uuringusse kaasati ainult need patsiendid, kes olid opereeritud ulatuslikuma uuringu esimesel aastal ning kes olid korrektselt läbinud järelkontrolli. Kuna käesolevas magistritöös ei olnud esinemissagedus uuringu peamiseks kriteeriumiks, võib leitud näitaja erineda kõiki meie kliiniku patsiente hõlmava uuringu tulemusest. See aspekt ei mõjuta aga antud töö väärtust, kuna selle töö eesmärgiks oli hindamissüsteemi täiustamine, mitte HO esinemissageduse kindlakstegemine.

Joonis 5. Ulatuslik isoleeritud ossifikaat (<), mis paigutub Brooker'i süsteemis klassi I (kergete juhtude alla), uues klassifikatsioonis C1. Arvestades ossifikaadi suurust, ei saa välistada pehmete kudede pitsumist ossifikaadi ning reie- ja vaagnaluude vahemikku ning sellest tulenevaid kaebusi.



JÄRELDUSED

- 1) Meie poolt uuritud klassifikatsioonide kasutamisel HO hindamiseks ühel ja samal patsiendirühmal ilmnes, et erinevate klassifikatsioonide nõuetekohasel rakendamisel varieerus HO esinemissagedus kuni 1,4 korda.
- 2) Digitaalplaneerilise hindamise käigus ilmnes, et suurem osa hindamisel tehtud veast tekib HO diagnoosimisel röntgenülesvõttel. Arvutiprogrammi abil hinnatava kujutise registreerimisel tekkiv tehniline viga mõjutas üldist viga oluliselt väiksemal määral ning uurimises osalenud spetsialistide kitsam erialaline ettevalmistus ei põhjustanud süstemaatilise kõrvalekallete teket.
- 3) Uuritud klassifikatsioonidest oli kõige madalam usaldusväärsus Brooker'i süsteemil, mida on uuringutes kasutatud aga kõige sagedamini. Kasutades DellaValle ning Brooker'i klassifikatsioone, koostasime ühendatud süsteemi, millel õnnestus säilitada kõrge hindajate-vaheline usaldusväärsus ning mille kasutamisel saadud tulemused on võrreldavad mõlema uue süsteemile aluseks olnud klassifikatsiooni abil saadud tulemustega.

KASUTATUD KIRJANDUS

Abrahamsson SO, Ahlgren SA, Dahlström JA et al (1984) Ectopic bone after hip replacement Acta Orthop Scand 55:589-92

Ahregart L (1991) Periarticular heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Risk factors and consequences. Clin Orthop 263: 49-58

Ahregart L, Lindgren U (1993) Heterotopic bone after hip arthroplasty. Defining the patients risk. Clin Orthop 293: 153-9

Arcq M (1973) Die paraartikulären Ossifikationen – eine Komplikation der Totalhüftendoprothese des Hüftgelenks. Arch Orthop Unfall-Chir 77:108-31

Balboni TA, Gobeze R, Mamon HJ (2006) Heterotopic ossification: Pathophysiology, clinical features, and the role of radiotherapy for prophylaxis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 65:1289-99

Binnie JF (1903) On myositis ossificans traumatica. Annals Surg 38: 423-40

Bosse A (1997) Klinik, Differentialdiagnose und Histogenese der heterotopen Ossifikation. [Clinical aspects, differential diagnosis and histogenesis of heterotopic ossification] Veroff Pathol 146: 1-168

Brooker AF, Bowermann JB, Robinson RA, Riley LH Jr (1973) Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and method of classification. J Bone Jt Surg (Am) 55:1629–32

Cohen J (1960) A coefficient of agreement for nominal scales. Educ Psychol Meas 20:37-46

Dahl HK (1975) Kliniske Observasjoner. In: Symposium on Arthrose: Proceedings of a conference October 1975, Blinder, Norway MSD

Dalgaard P (2002) Introductory Statistics with package R. Springer, s.l.

Déjerine Y, Ceiller A (1919) Para ostéoarthropathies des paraplégiques par lésion médullaire. Rev Neurol 32:399-407

DeLee J, Ferrari A, Charnley J (1976) Ectopic bone formation following low friction arthroplasty of the hip. Clin Orthop 121: 53-9

Della Valle AG, Ruzo PS, Pavone V, Tolo E, Mintz DN, Salvati EA (2002) Heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A critical analysis of the Brooker classification and proposal of a simplified rating system. J Arthroplasty 17:870–5

Finerman GAM, Stover SL. (1981) Heterotopic ossification following hip replacement or spinal cord injury. Two clinical studies with EHDP. Met. Bone Dis 3: 337–42

Geschickter CF, Maseritz I (1938) Myositis ossificans. J Bone Joint Surg Am 20: 661–74.

Hamblen DR, Harris WH, Rottger J (1975) Myositis ossificans following total hip replacement. J. Bone Joint Surg Am 57: 137.

Hierton C, Blomgren G, Lindgren U (1983) Factors associated with heterotopic bone formation in cemented total hip prostheses. Acta Orthop Scand 54:698-702.

Jowsey J, Coventry M, Robins P (1977) Heterotopic Ossification: Theoretical consideration, possible aetiological factors and a clinical review of total hip arthroplasty patients exhibiting this phenomenon. Proceedings of the 5th Open Meeting of the Hip Society. Hip 16: 210–21.

Lazansky MG (1973) Complications revisited: the debit side of total hip replacement. Clin Orthop 95:96-103

MacLennan I, Keys HM, Evarts CM, Rubin P (1984) Usefulness of postoperative hip irradiation in the prevention of heterotopic bone formation in a high risk group of patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 10:49–53.

- McAfee PC, Cunningham BW, Devine J, Williams E, Yu-Yahiro J (2003). Classification of heterotopic ossification (HO) in artificial disk replacement. *J Spinal Disord Tech* 16:384-9.
- McKee GK (1951) Artificial hip joint. *J Bone Jt Surg Br* 33:465
- Moed BR, Smith ST (1996). Three-view radiographic assessment of heterotopic ossification after acetabular fracture surgery. *J Orthop Trauma* 10:93-8
- Neal BC, Rodgers A, Clark T et al (2000) A systematic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery. *Acta Orthop Scand* 71:122-8
- Neal BC, Rodgers A, Gray H, Clark T, Beaumont DD, House T et al (2000) No effect of low-dose aspirin for the prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 71:129-34
- Neal B, Gray H, MacMahon S, Dunn L (2002) Incidence of heterotopic bone formation after major hip surgery. *ANZ J Surg* 72: 808–21.
- Nilsson OS, Persson PE (1999). Heterotopic bone formation after joint replacement. *Curr Opin Rheumatol* 11:127-31
- Nollen AJ, Slooff TJ (1973) Para-articular ossifications after total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 44:230–41.
- Petty W (1991) Heterotopic ossification. In: *Total Joint Replacement*. Ed Petty W, W.B. Saunders Company s.l. 299-313
- Pritchett JW (1995) Ketorolac prophylaxis against heterotopic ossification after hip replacement. *Clin Orthop* 314:162-5
- Puzas JE, Miller MD, Rosier RN (1989) Pathologic bone formation. *Clin Orthop* 245:269-81
- Riedel B (1883) Demonstration line durch ach Hagiges Umhergehen total destruirten kniegelenkes von einem patienten mit stichverletzung des ruckans. *Verh Dtsch Gesellschaft Chirurg* 12: 93.
- Riska EB, Michelsson JE (1979) Treatment of para-articular ossification after total hip replacement by excision and use of free fat transplants. *Acta Orthop Scand* 50:751-4
- Rosendahl S, Krogh Christoffersen J, Norgaard M (1977) Paraarticular ossification following hip replacement. *Acta Orthop Scand* 48: 400–4.
- Rumi MN, Deol GS, Bergandi JA, Singapuri KP, Pellegrini VD Jr (2005) Optimal timing of preoperative radiation for prophylaxis against heterotopic ossification. A rabbit hip model. *J Bone Joint Surg Am* 87:366-73.
- Sawyer JR, Myers MA, Rosier RN, Puzas JE (1991) Heterotopic ossification: clinical and cellular aspects. *Calcif Tissue Int* 49:208-15
- Schoellner C, Schunck J, Eckardt A (2000) Die digitalisierte Planimetrie zur exakten Erfassung von periartikulären Ossifikationen. [Digital planimetry for exact assessment of peri-articular ossification] *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 138:436-9
- Schmidt J, Hackenbroch MH (1996) A new classification for heterotopic ossifications in total hip arthroplasty considering the surgical approach. *Arch Orthop Trauma Surg* 115:339-43
- Schneider DJ, Moulton MJ, Singapuri K, Chinchilli V, Deol GS, Krenitsky G, Pellegrini VD Jr (1998) Inhibition of heterotopic ossification with radiation therapy in an animal model. *Clin Orthop* 355:39-46
- Seegenschmiedt MH, Makoski HB, Micke O (2001) Radiation prophylaxis for heterotopic ossification about the hip joint--a multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:756-65.
- Svanholm H, Starklint H, Gundersen HJG, Fabricius J, Barlebo H, Olsen S (1989) Reproducibility of histomorphologic diagnoses with special reference to the kappa statistic. *APMIS* 97:689-98
- Thomas BJ (1992) Heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 23: 347-58
- Toom A, Haviko T, Rips L (2001) Heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Int Orthop* 24:323-6

Vastel L, Kerboull L, Dejean O, Courpied JP, Kerboull M (1999) Prevention of heterotopic ossification in hip arthroplasty. The influence of the duration of treatment. *Int Orthop* 23:107-10.

Wick M, Muller EJ, Hahn MP et al (1999) Surgical excision of heterotopic bone after hip surgery followed by oral indomethacin application: is there a clinical benefit for the patient? *Arch Orthop Trauma Surg.* 119:151-5

Wright JG, Moran E, Bogoch E (1994) Reliability and validity of the grading of heterotopic ossification. *J Arthroplasty* 9:549-53

LÜHIKOKKUVÕTE

Heterotoopne ossifikatsioon (HO) on puusaliigese totaalendoproteesimise järgselt sageli esinev kudede patoloogiline muutus, mille esinemissageduseks on keskmiselt 43%. HO hindamiseks on kõige sagedamini kasutatud Brooker'i ja kaasautorite klassifikatsiooni, mille reprodutseeritavuse hinnang on olnud rahuldav (Cohen'i kapp 0,5). Brooker'i süsteemi on heterotoopse ossifikatsiooni hindamiseks kasutatud 47% uuringutest, mis olid publitseeritud 1999. aastaks.

Käesoleva magistr töö eesmärgiks oli teha kindlaks kasutatava skaala mõju ossifikatsiooni esinemissageduse määramisele, võrrelda enamlevinud süsteemide usaldusväärsust, leida olulisemad vigade allikad HO hindamisel ning pakkuda välja uus, parema usaldusväärsusega klassifikatsioonisüsteem.

Nelja uurija poolt hinnati 111 patsiendil HO ulatust, rakendades enamlevinud klassifikatsioone ja nende puuduseid arvestades loodud uut klassifikatsiooni. Arvutati välja iga klassifikatsiooni kapp väärtused. Kuue uurija poolt hinnati 28 patsiendil kahes etapis HO ulatust digitaalplaneerilisel meetodil. Dispersioonmudeli abil tehti kindlaks peamised vigade allikad.

Meie poolt uuritud klassifikatsioonide kasutamisel varieerus HO esinemissagedus samal patsiendirühmal kuni 1,4 korda. Seetõttu on kirjandusandmete kasutamisel alati vajalik arvestada kasutatud hindamissüsteemi kriteeriume.

HO hindamise käigus tekkivast veast suurem osa pärines HO diagnoosimise protsessist. Hindamise tehniline teostus mõjutas üldist viga väiksemal määral ning uurimises osalenud spetsialistide erinev erialaline ettevalmistus ei põhjustanud süstemaatilisi kõrvalekaldeid tulemustes.

Brooker'i klassifikatsiooni usaldusväärsus oli uuritud süsteemidest madalaim. Kombineerides seda süsteemi kõrgema usaldusväärsusega Della Valle klassifikatsiooniga, koostasime uue klassifikatsiooni, mis säilitas kõrge reprodutseeritavuse. Uue süsteemi rakendamisel saadud tulemusi on võimalik võrrelda mõlema alussüsteemi abil teostatud uuringute tulemustega.

Käesoleva töö põhjal on publitseeritud artikkel rahvusvahelise levikuga eelretsenseeritavas ajakirjas, mis on lisatud töö lõppu.

ABSTRACT

Heterotopic ossification (HO) is a frequent pathological phenomenon after total hip arthroplasty. Incidence of HO after the total hip arthroplasty is in average 43%. Most often classification from Brooker and co-authors with a “fair” reproducibility (Cohen’s kappa. 0,5) has been used to assess the HO. Overall 47% of all studies published until the 1999 have used Brooker’s system, but there are many other systems besides that as well.

The aim of the present study was to estimate the influence of used classification system to the evidence of HO, to assess the reliability of the more often used classification system, to determine the sources of errors in the assessment-process of HO and, to compose a new classifications system with higher reliability.

Four investigators assessed HO in 111 patients applying most often used classification systems and the new system. Kappa statistics of all the compared classification systems were calculated. 6 investigators measured dimensionality of HO in 28 patients applying method of digital planimetry. Main sources of errors were detected by dispersion model.

Average evidence of HO differed up to 1,4 times if the different systems were applied to assess HO. Therefore, using literature data, always the criteria of a system used should be taken into consideration.

Most important source of errors in the HO assessment was the error of diagnosing process. Technical performing error had less contribution in overall error and subspecialisation of the investigators did not cause any systematic bias.

Reliability of the Brooker’s system was lowest among the compared systems. Combining the Della Valle’s system which had high reliability with the Brooker’s system, we composed a new classification preserving high reliability. The results obtained using the new classification allow comparison with the results obtained using each of the parent classifications.

TÄNUAVALDUSED

Avaldan südamest tänu juhendajatele professor Tiit Havikole ja dotsent Krista Fischerile, artikli kaasautoritele dr. Aare Märtsonele ja dr. Leho Ripsile ning samuti kõigile teistele, kes kasulike nõuannete või abiga hindamistel aitasid kaasa selle töö valmimisele: professor Andres Arendile, lektor Märt Mölsile, dr. Marika Tammarule, dr. Rainer Uibole ja dr. Karin Veskele ning laborant Eve Proovelile ja sekretär Kaire Kallasele.

Käesolev magistritöö on valminud Eesti Teadusfondi grantide nr. 5210, 5445 ja 6218 toetusel.

ORIGINAALPUBLIKATIOON

A. Toom · K. Fischer · A. Märtson · L. Rips · T. Haviko

Inter-observer reliability in the assessment of heterotopic ossification: proposal of a combined classification

Received: 2 September 2004 / Accepted: 20 September 2004 / Published online: 13 April 2005
© Springer-Verlag 2005

Abstract We applied four published classifications for assessment of heterotopic ossification after total hip arthroplasty (Arcq, Brooker, DeLee and Della Valle [1, 2, 5, 6]. The average incidence of heterotopic ossification varied from 19.8% to 27.7%. The inter-observer reliability of the various classifications was determined by Cohen's Kappa statistic. Kappa values ranged from 0.897 for Arcq's to 0.814 for Brooker's classification. In order to increase the reliability and consistency, we propose a new classification system combining Brooker's and Della Valle's classifications. This new classification preserves the high reliability of Della Valle's system and is comparable to previous publications since it includes Brooker's criteria.

Résumé Nous avons utilisé quatre classifications publiées pour l'estimation des ossifications hétérotopiques après arthroplastie total de la hanche (Arcq, Brooker, DeLee and Della Valle [1, 2, 5, 6]. La fréquence moyenne de ces ossifications variait de 19,8 à 27,7%. La précision inter-observateurs des classifications a été déterminée par le kappa statistique de Cohen. Les valeurs Kappa ont varié de 0.897 pour Arcq à 0.814 pour la classification de Brooker. Pour augmenter la précision et la cohérence, nous proposons un nouveau système qui combine les classifications de Brooker et de Della Valle. Cette nouvelle classification conserve la haute précision du système de Della Valle et est comparable aux publications antérieures puisque elle inclut les critères de Brooker.

A. Toom (✉) · A. Märtson · L. Rips · T. Haviko
Clinic of Traumatology and Orthopaedics,
University of Tartu,
Tartu, Estonia
e-mail: alar.toom@ut.ee
Tel.: +372-53401143

K. Fischer
Department of Public Health,
University of Tartu,
Tartu, Estonia

Introduction

The incidence of heterotopic ossification (HO) after total hip arthroplasty (THA) varies widely between different reports (8–90%) [7, 10]. A relevant meta-analysis reports the overall incidence of HO to be 37% [8], which is in agreement with our earlier study [12].

The most common methods for quantitative and qualitative assessment of HO in clinical practice are based on comparing the antero-posterior X-rays of the hip during the postoperative period [1, 2, 5]. Currently, the most widely used classification for assessment of HO is Brooker's system [2]. It was recently critically analysed by Della Valle and co-authors who proposed a simplified rating system [6]. They recommended better differentiation between small ossifications that hardly cause any symptoms at all and clinically more severe ossification [6]. Classification from Arcq, which is widely used in German-speaking countries [1], and a classification system published by DeLee, which takes both severity and localisation of HO [5] into account, were also included in this study.

In order to achieve a higher agreement in evaluation of morphological parameters in pathology, Cohen's Kappa coefficient has been applied to improve the criteria for developing classification systems [3, 11]. Assessment of HO after THA is such a problem since relatively low reproducibility of Brooker's classification has been reported [9, 13]. A large multi-centre study reports the inter-observer reliability based on Cohen's Kappa value to be "fair" 0.50 (95% CI 0.30–0.70) [9]. After revision in 1994, Brooker's classification achieved a better inter-observer Kappa value from 0.57 to 0.68 [13].

The aims of our study were to record the incidence of HO; to estimate the inter-observer reliability of Brooker's [13], Della Valle's, Arcq's and DeLee's classifications for HO by using Cohen's Kappa coefficient and to improve the evaluation. A combined classification is proposed in this paper.

Materials and methods

Patients

One hundred eleven patients who underwent THA in the Clinic of Traumatology and Orthopaedics at the University of Tartu during 2002 were included in this study. They comprised 65 female and 46 male patients with an average age of 67.6 years and 62.7 years, respectively. In 97 cases the indication for THA was osteoarthritis.

All patients received daily post-operative prophylaxis against HO with either 200 mg celecoxib or 100 mg diclofenac for 1 week. All patients received anti-thrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin for at least 5 days. The prostheses used were either cemented: Link Lubinus Sp II in 97 cases or non-cemented Zweymüller model in 14 cases.

Antero-posterior X-rays were taken immediately after the operation and at 12–14 months. Four observers evaluated the X-rays: two were consultant surgeons and two trainees of orthopaedic surgery. The analysis was performed single blinded to other analyses, and observers were not allowed to discuss the evaluation. This study was approved by the ethics committee at the University of Tartu.

Classification principles of tested systems

Brooker's classification divides HO into four classes: class I: islands of bone within soft tissues of any size; class II: bone spurs from pelvis or femur, leaving at least 1 cm between opposing bone surfaces; class III: same as II but reducing the space between opposing bone surfaces to less than 1 cm; and class IV: ankylosis [2].

Della Valle's classification divides patients into three groups: A: HO is absent, or new bone islands less than 1 cm in diameter are present; B: isolated ossification with a diameter at least 1 cm and marginal ossification leaving at least 1 cm distance between pelvis and femur; and C: marginal ossification leaving less than 1 cm distance between pelvis and femur or ankylosis [6].

Arcq's classification also does not specify the minimum size of ossifications. Class I refers to isolated or marginal ossifications, which do "bridge" the opposing bone surfaces. Class II refers to the bony bridging on one side of the implant and class III on both sides of the implant [1].

Table 1 Incidence of heterotopic ossification (percentage) using different classifications

| System | Brooker | Della Valle | Arcq | DeLee subclasses |
|------------|-------------------|---------------------|-------------------|------------------|
| Observer 1 | 27.9 | 21.6 | 27.9 | 24.3 |
| Observer 2 | 24.3 | 12.6 | 24.3 | 19.8 |
| Observer 3 | 28.8 | 20.7 | 28.8 | 26.1 |
| Observer 4 | 29.7 | 24.3 | 29.7 | 27.9 |
| Average | 27.7 ^a | 19.8 ^{a,b} | 27.7 ^b | 24.5 |

^{a,b}Indicate the statistical significances.

Table 2 Kappa values of different classification systems

| System | Brooker | Della Valle | Arcq | DeLee subclasses | |
|---------------|--------------------------|-------------|-----------|------------------|-----------|
| <i>n</i> =111 | Kappa value ^a | 0.814 | 0.871 | 0.897 | 0.862 |
| | 95% CI | 0.72–0.91 | 0.81–0.93 | 0.76–0.96 | 0.80–0.99 |

^aKappa values based on all measurements.

DeLee's classification is more complicated: Class I: isolated ossifications in the soft tissues exceeding 5 mm; classes II and III: presence of ossifications on the lateral or medial side of the implant, respectively. Additionally, letters A and B, which refer to a localisation of the ossification on the pelvis or femur, respectively, are added. Arabic numbers added mark the sub-class of severity where "1" refers to extension of HO less than 50% of the pelvic-femoral distance, "2" refers to more than 50% and "3" refers to complete bridging [5].

Statistical analyses The reliability of different classifications was assessed using the proportion of the agreeing observer pairs to the maximum of possible agreeing pairs using Cohen's Kappa coefficient, which is a measure of the chance-corrected agreement [3] and, therefore, reflects the reproducibility of different classifications. Statistical software package R, version 1.9.0 for Windows [4] and its contribution package "concord" were used for statistical calculations. Statistical significance was assessed at the conventional 5% level.

Results

The incidence of HO calculated using different classifications is presented in Table 1. The Kappa values of the different classifications are presented in Table 2. The fact that Brooker's classification has five classes instead of Della Valle's three and Arcq's four, may partly explain the lower rates of agreement and reproducibility. In order to eliminate this influence, we performed an additional analysis with the Brooker classes I and II together and III and IV together. This analysis returned the Kappa value for all groups as high as 0.881.

Discussion

Our results demonstrate that the incidence of HO varies considerably depending on the rating system used (Table 1). This has to be considered if studies are compared. Compared to the previous studies [6, 13] our Kappa values are relatively high. One possible reason for the apparent increase of inter-observer reliability is the fact that analyses with multiple classifications were performed sequentially on the same patients. Our data demonstrate that the most widely used Brooker's classification does result in lower inter-observer reliability than other systems assessed. The

Table 3 Comparison of the first and second levels of the proposed classification to other classifications studied

| Proposed classification | | Brooker's system | Della Valle's system | Arcq's system | DeLee's system |
|--|---|------------------|----------------------|---------------|----------------|
| Level 1 | Level 2 | | | | |
| A. Ossification absent or small | A0. Absence the ossifications | 0 | A | 0 | 0 |
| | A1. Isolated ossifications less than 1 cm in length | I | A | 1 | 0 or 1 |
| B. Ossifications leaving MORE than 1 cm distance between pelvis and femur | B1. Isolated ossifications at least 1 cm in length | I | B | 1 | 1 or 2 |
| | B2. Marginal ossifications | II | B | 1 | 1 or 2 |
| C. Ossifications leaving LESS than 1 cm distance between pelvis and femur or ankylosis | C1. Isolated ossifications at least 1 cm in length | I | B | 1 | 1 or 2 |
| | C2. Marginal ossifications | III | C | 1 | 1 or 2 |
| | C3. Ankylosis | IV | C | 2 or 3 | 3 |

other classifications have very similar values of the Kappa statistic.

Although we were able to increase the reliability of Brooker's classification by limiting the number of classes, this action is arbitrary and may diminish the precision of this system. Furthermore, this action does not eliminate two problems mentioned by Wright [13]. The most common of these deals with isolated ossification having such a large size that it occupies most of the distance between the opposing bone surfaces. In our study, there was a similar problem in 5.9% cases (4–9 cases recorded by different observers). Such ossifications may potentially cause clinical symptoms, but Brooker's system classifies them as class I. Della Valle's system considers the size of such ossifications and places them in intermediate class (B).

Since Brooker's classification is currently the most widely used, we decided to create a new system, which is based on any of the other systems showing higher reliability than the Brooker's classification, so that the result will be comparable to the previous studies.

Arcq's classification showed the highest proportion of agreement, but lacked precision. Almost all cases of HO in our study group were graded "1", which partly accounts for the high Kappa value. DeLee's system grades the extension of HO based on a different principle. Therefore, we decided to combine Brooker's classification with Della Valle's system to provide adequate inter-observer reproducibility and improve consistency in classification of significant HO [6]. Della Valle's system is basically not comparable to previous studies because of its different criteria but is easily convertible to both of its parent systems.

This classification considers three levels. The first resembles the system of Della Valle using classes A, B and C. Reproducibility of this part of the classification is the same as in Della Valle's system.

The second level integrates Brooker's system, and we suggest using this level for clinical work and research. Numbers 0–3 are added to the letters so "0" marks the complete absence of ossification, "1" refers to ossifications located in soft tissues, "2" refers to marginal ossifications, and "3" indicates the presence of complete bridging, which clinically and radiologically indicates fibrous or bony ankylosis.

This level of classification solves the problem of extensive, isolated ossifications, allocating them between classes B1 and C1 on the same basis as marginal ossification. They are thus divided on the basis of the overall free distance left between the pelvis and femur. The first and second levels of the classification are presented and compared to the other antero-posterior rating systems in Table 3.

The third level of the new classification determines the localisation of the ossification. This makes our system comparable to the parts of DeLee's classification dealing with the localisation of HO. Briefly, capital letters "L" or "M" are attached to the numbers indicating ossifications on the lateral or medial side of the implant. In addition, the number "2" is supplemented by lowercase letters "p" or "f", referring to the pelvic or femoral localisation, respectively.

Our analysis revealed that the incidence of HO after THA is dependent to a large extent, on the classification system used. This has to be considered when comparing the incidence of HO in the literature.

We propose a combined classification system providing easier clinical assessment and higher inter-observer reliability. The classification is convertible to previous studies using Brooker's and Della Valle's classifications and partly convertible to previous studies using Arcq's and DeLee's systems.

Acknowledgements This work was supported by grants from the Estonian Science Foundation: no. 5210 and no. 5445, and the Swedish Institute (01829).

References

1. Arcq M (1973) Die paraartikulären Ossifikationen—eine Komplikation der Totalhüftendoprothese des Hüftgelenks. *Arch Orthop Unfall Chir* 77:108–131
2. Brooker AF, Bowermann JB, Robinson RA, Riley LH Jr (1973) Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and method of classification. *J Bone Joint Surg Am* 55:1629–1632
3. Cohen J (1960) A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 20:37–46
4. Dalggaard P (2002) *Introductory statistics with package R*. Springer, Berlin Heidelberg New York

5. DeLee J, Ferrari A, Charnley J (1976) Ectopic bone formation following low friction arthroplasty of the hip. *Clin Orthop* 121: 53–59
6. Della Valle AG, Ruzo PS, Pavone V, Tolo E, Mintz DN, Salvati EA (2002) Heterotopic ossification after total hip arthroplasty. A critical analysis of the Brooker classification and proposal of a simplified rating system. *J Arthroplasty* 17:870–875
7. Lazansky MG (1973) Complications revisited: the debit side of total hip replacement. *Clin Orthop* 95:96–103
8. Neal BC, Rodgers A, Clark T, Gray H, Reid IR, Dunn L et al (2000) A systematic survey of 13 randomized trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of heterotopic bone formation after major hip surgery. *Acta Orthop Scand* 71:122–128
9. Neal BC, Rodgers A, Gray H, Clark T, Beaumont DD, House T et al (2000) No effect of low-dose aspirin for the prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 71:129–134
10. Puzas JE, Miller MD, Rosier RN (1989) Pathologic bone formation. *Clin Orthop* 245:269–281
11. Svanholm H, Starklint H, Gundersen HJG, Fabricius J, Barlebo H, Olsen S (1989) Reproducibility of histomorphologic diagnoses with special reference to the kappa statistic. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 97:689–698
12. Toom A, Haviko T, Rips L (2001) Heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Int Orthop* 24:323–326
13. Wright JG, Moran E, Bogoch E (1994) Reliability and validity of the grading of heterotopic ossification. *J Arthroplasty* 9:549–553