

Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Chirurgie
Klinik für Unfall-, Hand-, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie
Ärztlicher Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. F. Gebhard

Ausprägung und Verteilungsmuster
von Heterotopen Ossifikationen bei Patienten
mit neurologischen Grunderkrankungen
- eine sonografische Analyse

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Annette Gallwas
aus Dresden

2009

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Schultheiß

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Hartwig

Tag der Promotion: 21.05.2010

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2. MATERIAL UND METHODE	7
2.1. Patientenkollektiv	7
2.2. Koma-Remissions-Skala (KRS)	8
2.3. Selbständigkeit der Patienten bei Beendigung der Rehabilitation	10
2.4. Ausmaß der Bewegungseinschränkung durch Heterotope Ossifikationen	11
2.5. Alkalische Phosphatase	12
2.6. Therapiemöglichkeiten	13
2.7. Sonografische Untersuchungen	13
2.8. Dokumentation der sonografischen Befunde	19
2.9. Auswertung der Daten	20
3. ERGEBNISSE	21
3.1. Prävalenz	21
3.2. Geschlechterverteilung	21
3.3. Altersverteilung	21
3.4. Grunderkrankungen	23
3.5. Selbständigkeit bei Entlassung	24

3.6. Patientenkollektiv mit HO - Sonografische Ergebnisse	25
3.6.1. HO-Befunde bei Aufnahme zur Rehabilitation	25
3.6.2. Befunde bei Beendigung der Rehabilitation	28
3.7. Beurteilung des Bewusstseins der Patienten mit HO mittels KRS	34
3.8. Bewegungseinschränkung durch HO	38
3.9. Alkalische Phosphatase	40
3.10. Therapie der HO	41
4. DISKUSSION	43
5. ZUSAMMENFASSUNG	53
6. LITERATURVERZEICHNIS	55

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

(in alphabetischer Reihenfolge)

ARDS	Adult respiratory distress syndrome
AP	Alkalische Phosphatase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CT	Computertomogramm
CRP	Capsel-reaktives Protein
COX	Cyclooxygenase
EF	Extremitätenfraktur
HLA	Human leucozyte antigen
HO	Heterotope Ossifikationen
ICB	Intrazerebrale Blutung
KRS	Komaremissionsskala
M.	Musculus
MO	Myositis ossificans
MRT	Magnetresonanztomogramm
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
SAB	Subarachnoidalblutung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma

1. Einleitung und Fragestellung

Heterotope Ossifikationen (HO) wurden bereits im 19. Jahrhundert beschrieben. Namentlich bekannt sind Publikationen von Otto 1816 sowie eine Dissertation von Goldberg 1877. Dejerine und Ceillier beschrieben 1918 HO als Begleiterscheinung bei paraplegischen Patienten [19]. Das Krankheitsbild wurde jedoch erst wieder um 1950 aufgegriffen. Es erfolgten Veröffentlichungen zum Auftreten von HO bei Verbrennungen, bei Tetanus sowie nach Trauma [1, 44]. Damanski stellte 1961 eine klinische Studie über das Auftreten von HO beim Querschnittssyndrom vor [17].

HO sind als Folgezustand einer Myositis ossificans (MO) anzusehen. Sie können im Initialstadium mit dem klinischen Bild eines inflammatorischen Prozesses einhergehen oder primär symptomarm bzw. asymptomatisch verlaufen. Bei variabler Pathogenese sowie der Möglichkeit des Auftretens der HO in fast allen Weichteilstrukturen existieren in der Literatur unterschiedliche Namensgebungen dieses Krankheitsbildes z. B. Myositis ossificans, periartikuläre Ossifikation, pseudomaligner Knochentumor des Weichteilgewebes, reaktive mesenchymale Proliferation [10].

Erste Berichte über HO bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit Bewusstseinsstörungen (apallisches Syndrom) liegen von Ule et al. aus dem Jahre 1961 vor [98]. Während der Rehabilitation von Patienten im apallischen Syndrom stellten Gerstenbrand et al. wiederholt das Auftreten von periartikulären Ossifikationen an einem oder mehreren Gelenken fest und beschrieben bereits 1967, dass diese HO die Rehabilitation erschwerten und einschränkten [27].

In den letzten Jahrzehnten erfolgte die wissenschaftliche Bearbeitung dieses Krankheitsgeschehens. Es wurden verschiedene Formen der HO unterschieden.

Sie wurden bei unterschiedlichen primären Krankheitsbildern gesichert und deshalb in drei Hauptgruppen eingeteilt [10].

Die genetische, autosomal- dominant vererbte Form der HO- Fibrodysplasia ossificans progressiva- ist eine seltene Krankheit. Sie tritt nur in einem Krankheitsfall auf zwei Millionen Einwohner auf. Die Krankheit beginnt im Kindesalter mit einer eingeschränkten Beweglichkeit der Halswirbelsäule, schreitet im weiteren Verlauf rasch fort und führt zu schweren Bewegungseinschränkungen. Der genetische Defekt konnte 2006 von Kaplan et al. entdeckt werden [84].

Die traumatische Form der HO tritt vorwiegend nach Frakturen mit entsprechenden Weichteilschädigungen auf, welche konservativ oder operativ versorgt wurden. Eingeschlossen in die traumatische Form der HO sind diejenigen, welche durch ein Operationstrauma ausgelöst werden. Besondere Aufmerksamkeit wird der Entstehung von HO nach Hüfttotalendoprothese gewidmet. Es erfolgten Untersuchungen zu Risikofaktoren für die Entwicklung sowie zur Prophylaxe von postoperativen HO. Die Wirksamkeit prä- und postoperativer Radiatio sowie einer medikamentösen Prophylaxe mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) konnte in zahlreichen Studien belegt werden [4, 5, 6, 7, 16, 33, 52, 65, 68, 73, 77, 79, 93]. Tierexperimentelle Studien über die Wirksamkeit von Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmern wurden veröffentlicht [96].

HO wurden ebenfalls bei neurologischen Erkrankungen beschrieben. Am bekanntesten und am häufigsten untersucht sind HO nach Querschnittssyndrom sowie nach SHT und/oder Polytrauma. In den letzten Jahren wurden Fallbeschreibungen über das Auftreten von HO bei Critical-illness-Polyneuropathie, Enzephalitis, Guillian-Barre-Syndrom, Lungenkarzinom, Lyell-Syndrom, Intoxikationen, adult respiratory distress syndrom (ARDS), Verbrennungen, Tetanus, bei malignem neurologischen Syndrom, zerebralem Insult sowie bei Lungentransplantation veröffentlicht [15, 28, 30, 34, 35, 38, 42, 44, 46, 48, 70, 81, 86, 107]. Alle Patienten wiesen eine längere Bewusstseinsstörung auf, und eine Langzeitbeatmung war zum Teil erforderlich [2, 40, 49, 53, 65, 68, 71, 92, 97].

Der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer MO ergibt sich bei bestehender Schwellung, Rötung, Überwärmung sowie Schmerzen bei der Bewegung eines Gelenkes [71]. Dieses kann etwa drei bis zwölf Wochen nach Eintritt der Grunderkrankung festgestellt werden [29, 58, 67, 78, 91]. Einzelbeschreibungen über das Auftreten einer HO bis 14 Monate nach der Primärerkrankung liegen vor [18]. Bei Entwicklung einer HO

bereitet die frühzeitige Diagnosestellung infolge häufig gestörter Compliance Schwierigkeiten.

Die Pathogenese der HO ist weitgehend unbekannt. Es wird angenommen, dass Mesenchymzellen durch multifaktorielle Einflüsse angeregt werden, zu Osteoblasten zu transformieren, anschließend auszureifen und eine Knochenmatrix zu bilden, wobei neurale, humorale und lokale Faktoren diesen Prozess auslösen [10, 80].

Als humorale Faktoren werden bestimmte human leucozyte antigen (HLA)-Klassen sowie das bone-morphogenetic-protein (BMP) besonders BMP 1, 2, 4, 6 und BMP 7 angegeben [8, 47, 52, 55, 56, 57, 75]. Bei der genetischen Form der HO, der Fibrodysplasia ossificans progressiva, wurde der Gendefekt auf Chromosom zwei gefunden. Der genetische Defekt befindet sich auf dem BMP-TypI-Rezeptor Activin-Rezeptor-Typ IA (ACVR1). An dem 509 Aminosäuren langen Protein wurde an Position 206 die Aminosäure Histidin durch Argenin ersetzt. Inwieweit dieser Gendefekt auch mit anderen Erkrankungen des Skelettsystems einschließlich der anderen Formen der HO im Zusammenhang steht, bleibt Forschungsschwerpunkt [45, 84, 85].

Eine gestörte vegetative Regulation führt zur lokalen Ödembildung oder Gewebshypoxie, welche inflammatorische Reaktionen auslösen [13].

Als lokale Faktoren werden Veränderungen der Druck- und Zugbelastung im Gelenk- und Knorpelapparat infolge der Tonusänderung der Muskulatur bei paretischen Extremitäten angegeben. Weiterhin wird angenommen, dass die z. B. im Rahmen der Physiotherapie entstandenen Mikrotraumen HO begünstigen können [8, 12, 32, 67, 80, 89].

An laborchemischen Untersuchungen können eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie der alkalischen Phosphatase (AP) auf eine MO hinweisen, diese Parameter sind jedoch unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen nicht spezifisch [10, 30, 52, 82, 89, 93, 105]. Verschiedene weitere Laborparameter wurden untersucht, wobei ein Anstieg von C-reaktives Protein (CRP), Kreatininphosphokinase, Wachstumshormon, Prolaktin, sowie ein erniedrigter Kalziumspiegel beschrieben wurden [21, 83, 87, 102, 103].

Die konventionelle Röntgendiagnostik kann zur Frühdiagnostik einer MO kaum genutzt werden, da erst im Folgestadium bei beginnender Ossifikation (vier bis acht Wochen nach Beginn) das morphologische Korrelat röntgenologisch nachgewiesen werden kann [71, 87]. Das Computertomogramm (CT) ist zur Frühdiagnostik ebenfalls nicht geeignet, da erst mit der Osteoidbildung spezifische Befunde dargestellt werden. Genutzt wird für die operative Therapie die computertomografisch gestützte 3-D-Rekonstruktion zur exakten Darstellung von Ausmaß und Lokalisation der HO . Mit der 3-Phasenskelettszintigrafie oder Positronenemissionstomografie kann die Diagnose frühzeitig gestellt werden [8, 89]. Im Magnetresonanztomogramm (MRT) können Veränderungen der Weichteile frühzeitig nachgewiesen werden. Im Initialstadium stellt sich eine verstärkte Ödembildung durch Wassereinlagerung dar, diese führt zur Hyperintensität im T2- Signal. Mit zunehmender Ossifikation verändert sich das Signalverhalten im MRT dahingehend, dass die Intensität im T2- Signal sowie das Enhancement nach Kontrastmittelgabe abnimmt [3, 54, 80, 89, 100].

Bereits im Jahre 1979 erfolgten von Kramer et al. sonografische Untersuchungen am Muskel bei Patienten mit HO [51]. Eine Änderung im Echogenitätsverhalten des Muskels konnte festgestellt werden In den 90er Jahren wurden Ultraschalluntersuchungen zur Diagnosesicherung der HO besonders bei Querschnittspatienten durchgeführt [8, 89]. Einzelfallbeschreibungen liegen bei nichttraumatischer HO vor, wobei die Sonografie zur Diagnosesicherung genutzt wurde [9, 23, 51, 69, 74, 80]. Dabei fand man, dass beginnende HO sonografisch bereits nachgewiesen werden können, wenn dies röntgenologisch noch nicht möglich ist. Ultraschalluntersuchungen wurden als Methode der Wahl zur Frühdiagnostik der HO bei Querschnittspatienten beschrieben, da die Untersuchung leicht und schnell durchführbar, reproduzierbar, exakt und preiswert ist [8]. In den durchgeführten Studien erfolgten stets Ultraschalluntersuchungen sowie eine nachfolgende Diagnosesicherung mit Röntgenaufnahmen. Bei sonografischer Verdachtsdiagnose wurde später eine röntgenologische Bestätigung erbracht, falsch positive Ergebnisse konnten nicht festgestellt werden [13]. Sonografische Untersuchungen bei Patienten mit traumatischen HO wurden zur Operationsvorbereitung genutzt [64]. Die Wahl des operativen Zugangsweges wurde dadurch erleichtert [32].

1991 erstellten Thomas et. al ein Stufenschema zur Frühdiagnostik bei klinischem Verdacht einer HO, bei dem als erste diagnostische Maßnahme die Sonografie empfohlen wurde, sowie nach vier bis sechs Wochen die röntgenologische Diagnosesicherung [95]. Die Sonografie etablierte sich in der Diagnostik der traumatischen HO.

In die Routinediagnostik zur Früherkennung der HO bei neurologischen Erkrankungen, welche nicht mit einem Querschnittssyndrom einhergehen, fand die Sonografie noch keinen Einzug.

Thomas et al. beschrieben exakt die sonografischen Befunde einer HO, die sonografischen Zonenphänomene [95].

Im initialem Stadium bei klinischer MO wurden sonografisch im gesunden Muskelgewebe abgekapselte Bezirke mit verändertem Echoverhalten festgestellt. Außen in diesem Bezirk befindet sich eine schmale echoarme Zone I. Daran schließt sich eine breitere intensiver reflektierende Zone II an. Der innere Rand der Zone II ist besonders reflexreich, da er die Grenzfläche zur Zone III darstellt. Im Inneren zeigt sich eine ringförmige echoarme Zone III.

Im Verlauf der HO kommt es zur Mineralisation in die Zone II. Vereinzelt Schallschatten entstehen, welche im Verlauf der HO zunehmen. Diese zunehmenden Schallschatten führen anschließend zur Totalreflexion, der Bezirk entspricht kortikalen Strukturen. Es kommt zum Verlust der Zonenphänomene.

Durch die verbesserten intensivmedizinischen Möglichkeiten und die damit verbundenen Überlebenschancen werden zunehmend HO bei intensivmedizinisch behandelten Patienten vorwiegend mit neurologischen Grunderkrankungen bzw. neurotraumatologischen Verletzungsmustern festgestellt [25, 71].

Während der Akutbehandlung auf der Intensivstation liegt der Therapieschwerpunkt auf dem Erhalt und der Wiederherstellung aller lebenswichtigen Funktionen. Die Frühdiagnostik sowie eine nachfolgende Therapie HO ist bisher kein Schwerpunkt der

Akutbehandlung. In der anschließenden Rehabilitationsbehandlung wird der Früherkennung und dem Therapieversuch eine entscheidende Bedeutung beigemessen.

HO führen häufig zu schweren Bewegungseinschränkungen der Gelenke, zu Kontrakturen bis hin zur Ankylosierung. Diese Bewegungseinschränkungen beeinträchtigen die Mobilität der Betroffenen und wirken sich stark limitierend auf die Rehabilitationsmöglichkeiten aus. Eine Wiederherstellung der Gelenkbeweglichkeit ist bei einer Anzahl der Betroffenen nur durch eine ausgedehnte und komplikationsträchtige operative Therapie (offene Arthrolyse, teilweise mit Gelenkersatz) möglich [25, 40, 63, 76, 90,101].

Studien belegen, dass durch das Auftreten von HO zum Erreichen des Rehabilitationszieles eine längere Aufenthaltsdauer erforderlich ist [20, 43, 62].

Ziel der Arbeit ist es, ein großes Kollektiv von Patienten mit neurologischen bzw. neurotraumatologischen Grunderkrankungen sonografisch bezüglich der Prävalenz des Auftretens von HO, des Verteilungsmusters der HO sowie verschiedene Faktoren, welche Auftreten und Ausmaß der HO beeinflussen, zu untersuchen.

2. Material und Methode

2.1. Patientenkollektiv

In einer Klinik für neurologische Rehabilitation wurden zwischen dem 01.06.1998 und 31.12.1999 im Rahmen einer prospektiven Studie 507 Patienten sonografisch untersucht.

Von allen Patienten wurden Geschlecht, Alter bei Auftreten der Grunderkrankung sowie die Grunderkrankung erfasst.

Die zur Einweisung in die Rehabilitationsbehandlung führenden Erkrankungen konnten in fünf Hauptdiagnosegruppen eingeteilt werden:

1. SHT
2. Intrazerebrale Blutung (ICB)
3. Ischämischer Insult
4. Zerebrale Hypoxie
5. Sonstige

Bei der Patientengruppe mit hypoxischer Hirnschädigung umfasst die Ätiologie der Hypoxie kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen infolge eines akuten Myokardinfarktes, akuter Lungenembolie, Herzrhythmusstörungen und Volumenmangelschocks.

Unter der Diagnose einer ICB wurden Patienten mit primärer ICB, Hirnmassenblutung, sowie mit Subarachnoidalblutung (SAB) mit und ohne Aneurysmanachweis berücksichtigt. Zwischen konservativer und neurochirurgischer Behandlung wurde nicht differenziert.

Alle Patienten mit SHT erlitten ein SHT III. Grades. Es wurde ebenfalls nicht erfasst, ob die Therapie konservativ oder operativ erfolgte. Die Patienten mit SHT erlitten stets ein Polytrauma oder Mehrfachverletzungen. Bei der weiteren Auswertung wurde die Gruppe nach SHT mit HO nochmals unterteilt in:

1. SHT ohne Fraktur der Extremitäten und
2. SHT mit Fraktur der Extremitäten.

Die Ätiologie und Lokalisation der zerebralen Ischämie wurde nicht berücksichtigt.

Unter „Sonstige Grunderkrankungen“ wurden in der Auswertung Patienten mit zerebralen Tumoren, entzündlichen Erkrankungen des Cerebrums, Querschnittssyndromen unterschiedlicher Ätiologie, Polyneuropathie und –myopathie sowie ein Patient mit Coma diabeticum zusammengefasst.

2.2. Koma-Remissions-Skala

Mit Hilfe der Koma-Remissions-Skala (KRS) kann eine Besserung der Bewusstseinslage nach einem Koma bewertet, umgekehrt aber auch auf die Schwere einer Schädigung geschlossen werden. Dabei wird die Reaktion des Patienten auf unterschiedliche (z.B. akustische, visuelle und taktile) Reize beurteilt. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 24 [59].

Koma- Remissions-Skala

1.	Erweckbarkeit/Aufmerksamkeit	
	Aufmerksamkeit für eine Minute oder länger	5
	Verweilen am Reiz (länger als fünf Sekunden)	4
	Hinwenden zum Reiz	3
	Augenöffnen spontan	2
	Augenöffnen auf Schmerzreize	1
	Keine	0
2.	Motorische Antwort	
	Spontanes Greifen (auch im Liegen)	6
	Gezielte Abwehr auf Schmerzreize	5
	Körper-Haltereaktion erkennbar	4
	Ungezielte Abwehr auf Schmerzreize	3
	Beugesynergismen	2
	Strecksynergismen	1
	Keine	0
3.	Reaktion auf akustische Reize	
	Erkennt vertraute Stimme, Musik etc.	3
	Augenöffnen, Kopfwenden, evtl. Lächeln	2
	Vegetative (Schreck-) Reaktion	1
	Keine	0
4.	Reaktion auf visuellen Reiz	
	Erkennt Bilder, Personen, Gegenstände	4
	Verfolgt gezielt Bilder, Personen, Gegenstände	3
	Fixiert Bilder, Personen oder Gegenstände	2
	Gelegentliches, zufälliges Anschauen	1
	Keine	0
5.	Reaktion auf taktile Reize	
	Erkennt durch Betasten/Fühlen	3
	Tastet spontan, greift gezielt; jedoch ohne Sinnverständnis	2
	Auf passive Berührung nur vegetativ	1
	Keine	0
6.	Sprechmotorische Antwort	
	Mindestens ein verständlich artikuliertes Einzelwort	3
	Unverständliche Äußerungen (Laute)	2
	Stöhnen, Schreien, Husten	1
	Keine Phonation oder Artikulation hör-/erkennbar	0

Die Punktzahl der KRS bei Aufnahme und Beendigung der Rehabilitation wurde für die Patienten mit HO erfasst und mit den klinischen und sonografischen Befunden korreliert.

2.3. Selbständigkeit der Patienten bei Beendigung der Rehabilitation

Nach Beendigung der akuten intensivmedizinischen Primärbehandlung weisen die Patienten unterschiedliche Schweregrade von Bewusstseinsstörungen sowie von neurologischen Ausfallsmustern auf.

Die Arbeitsgruppe „Neurologische Rehabilitation des Verbandes Deutscher Rentenversicherungsträger“ erarbeitete deshalb ein Konzept der „Phaseneinteilung in der neurologischen Rehabilitation“, welches sechs Phasen beinhaltet [99].

Phase A

Phase der Akutbehandlung

Phase B

In der frühen Phase der Rehabilitation werden Patienten mit Bewusstlosigkeit bzw. einer qualitativ oder quantitativ schweren Bewusstseinsstörung behandelt, darunter Patienten mit apallischem Syndrom bzw. persistent vegetative state. Die Patienten sind nicht mehr kontrolliert beatmungspflichtig, aber vollständig von pflegerischer Hilfe abhängig, meist sondenernährt, ohne Kontrolle der Ausscheidungsfunktionen und zur kooperativen Mitarbeit nicht fähig.

Phase C

In der anschließenden Phase C bedürfen die Patienten keiner intensivmedizinischen Überwachung oder Therapie mehr. Sie sind überwiegend bewusstseinsklar, können einfachen Aufforderungen nachkommen und es besteht bereits eine Kommunikations- und

Interaktionsfähigkeit. Die Patienten sind teilmobilisiert, jedoch bei den Aktivitäten des täglichen Lebens weitgehend auf pflegerische Hilfe angewiesen.

Phase D

Die Patienten sind bei der Alltagsbewältigung selbständig. Es bestehen noch leichte neurologische und/oder neuropsychologische Defizite. Die Phase D entspricht der Anschlussheilbehandlung.

Phase E

Ambulante oder berufliche Rehabilitation

Phase F

Dauerhafte betreuende oder zustandserhaltende Leistungen sind erforderlich

Am Beginn der Rehabilitationsbehandlung befanden sich alle Patienten in der Rehabilitationsphase B. Für alle Patienten dieser Studie wurde dokumentiert, in welcher Phase der Rehabilitation sie sich bei Entlassung befanden.

2.4. Ausmaß der Bewegungseinschränkung durch Heterotope Ossifikationen

Die Einteilung erfolgte nach klinischen Bewertungskriterien in drei Gruppen:

1. Keine Bewegungseinschränkung

Es handelt sich um eine nur sonografisch nachgewiesene HO.

2. Geringe Bewegungseinschränkung

Es liegt eine leichte aktive und/oder passive Bewegungseinschränkung eines oder mehrerer Gelenkes ohne daraus resultierende relevante Einschränkung der Funktion vor.

3. Schwere Bewegungseinschränkung

Es handelt sich um eine stark eingeschränkte aktive und passive Beweglichkeit bis zur vollständigen Ankylosierung mit erheblicher Reduzierung der Gelenkfunktion und dadurch eingeschränkten Möglichkeiten der Mobilisation oder einer erschwerten Lagerung im Bett.

Es wurde ausgeschlossen, dass eine vorhandene Spastik als Bewegungseinschränkung fehldiagnostiziert werden konnte.

2.5. Alkalische Phosphatase

In der vorliegenden Studie wurden bei allen Patienten mit HO zu Beginn, im Verlauf und bei Beendigung der Rehabilitation Laborkontrollen durchgeführt, in welchen die Serum-AP bestimmt wurde. Für Patienten, die keine HO ausbildeten, liegen nur sporadische AP-Bestimmungen vor, eine vergleichende Auswertung beider Gruppen ist deshalb nicht möglich.

Der Normbereich der AP wurde vom Labor mit kleiner 1,73 $\mu\text{mol/l/s}$ für Frauen und kleiner 2,15 $\mu\text{mol/l/s}$ für Männer definiert.

2.6. Therapiemöglichkeiten

In Studien zu HO, besonders traumatischer Genese und beim Querschnittssyndrom, sowie Einzelfallbeschreibungen wurde zur Prophylaxe bei beginnender HO der Einsatz von NSAR empfohlen. Die medikamentöse Therapie, die Anzahl der behandelten Patienten, sowie das Behandlungsergebnis wurden erfasst.

Die Therapie ausgeprägter HO mit schweren Bewegungseinschränkungen bis hin zu Ankylosierungen besteht in einer operativen Behandlung nach Abklingen des floriden Entzündungsprozesses bzw. metabolischer Konsolidierung. Die Patienten, bei denen eine operative Therapie einzelner Läsionen indiziert war, wurden erfasst.

2.7. Sonografische Untersuchungen

Die sonografischen Untersuchungen erfolgten in B-Mode-Technik (Sonoline prima Ultraschallsystem der Fa. Siemens). Es wurde ein Linearscanner bei 7,5 MHz und 5 MHz (zum Teil mit Gelvorlaufstrecke) in Abhängigkeit von der Lokalisation genutzt. Alle Untersuchungen wurden am gleichen Gerät vom gleichen Untersucher durchgeführt.

Die sonografischen Untersuchungen erfolgten als Screeninguntersuchung in den ersten drei Tagen des Rehabilitationsaufenthaltes. Bei Patienten, bei denen in der initialen Screeninguntersuchung keine HO nachgewiesen werden konnte, wurden Routinekontrollen nach drei bis vier Wochen durchgeführt. Sonografische Untersuchungen erfolgten sofort bei klinischem Verdacht auf Neumanifestation einer MO. Es konnten im Rehabilitationsverlauf klinisch manifeste und klinisch stumme HO gesichert werden. Bei sonografischer Diagnostik einer HO wurden kurzfristige Verlaufskontrollen zur Feststellung der Größe sowie des Stadiums des Umbauprozesses durchgeführt. Die sonografischen HO-Befunde waren dabei stets reproduzierbar.

Die Patienten wurden bei allen Untersuchungen gleich gelagert. Die sonografische Untersuchung des Oberschenkels, des Kniegelenkes, des Unterschenkels sowie des Sprunggelenkes erfolgte in Rückenlage des Patienten. Zur Darstellung des Hüftgelenkes sowie des Beckens wurde der Patient in Rücken- und in Seitlage untersucht. Die Untersuchung des Schultergelenkes, Ellenbogens, Ober- und Unterarmes wurde in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten in sitzender Position mit Unterstützung einer Hilfsperson durchgeführt.

Alle Untersuchungen erfolgten entsprechend der Standardanforderungen der Sonografie der Gelenke und Muskulatur in zwei Ebenen mit definierter Schnittführung [26, 31, 36, 39].

In der vorliegenden Studie wurden Einzelläsionen an den Extremitäten im proximalen Drittel dem proximalen benachbarten Gelenk sowie im distalen Drittel dem distalen benachbarten Gelenk zugeordnet. Einzelläsionen im mittleren Drittel wurden dem entsprechenden Skelettanteil zugeordnet.

In den Screeninguntersuchungen wurden alle Gelenke oder großen Muskelgruppen auf das Vorliegen von Zonenphänomenen untersucht. Bei Erhebung derartiger Befunde wurde an diesem Tag für die entsprechende Gelenkregion oder den Skelettanteil eine beginnende HO definiert. In den sonografischen Verlaufskontrollen stellten sich Folgestadien dar. Die sonografischen Befunde waren stets reproduzierbar. In den sonografischen Untersuchungen bei Aufnahme zur Rehabilitation sowie bei symptomfreier Entwicklung einer HO wurden auch Befunde mit Mineralisation in der Einganguntersuchung festgestellt, entsprechend einer manifesten HO.

Zwischen einer Kallusbildung bei Konsolidierung einer Fraktur bei Patienten nach SHT und einer beginnenden HO wurde klar differenziert. Kallusbildungen wurden nicht als HO definiert.

Nachfolgende Abbildungen zeigen sonografische Befunde des Musculus (M.) vastus medialis rechts und röntgenologische Befunde des rechten Kniegelenkes eines 35jährigen Patienten nach SAB bei Aneurysmanachweis. Die Aufnahme zur Rehabilitation erfolgte am 41. Tag nach der Akuterkrankung. In der initialen Screeninguntersuchung fand sich kein Anhalt für HO. Am 56. Tag nach Erkrankungsbeginn fielen klinisch eine Schwellung, Überwärmung und Schmerzen bei Bewegung des rechten Kniegelenkes auf. In der an diesem Tag durchgeführten Sonografie konnten ein Hämatom oder Erguß ausgeschlossen werden. Es stellten sich im M. vastus medialis rechts ödematöse Bereiche sowie beginnend echoreiche Veränderungen im Muskel dar (Abbildung 1a). Am 61. Tag ließen sich sonografisch echoreiche Strukturen ohne Schallschatten mit deutlicher Abgrenzung zum Periost nachweisen (Abbildung 1b). Die Abbildung 1c zeigt die Röntgenaufnahme des rechten Kniegelenkes vom gleichen Tag ohne Hinweis auf beginnende HO. Sonografisch echoreiche Reflexe mit Schallschatten konnten am 64. Tag nach Krankheitsbeginn dargestellt werden (Abbildung 1e). In der Röntgenaufnahme vom gleichen Tag zeigten sich beginnende Ossifikationen (Abbildung 1f). Die Abbildung 1g zeigt sonografisch typische Bilder einer HO mit Schallauslöschphänomen im M. vastus medialis rechts am 72. Tag nach Akuterkrankung. In der Röntgenaufnahme des distalen Oberschenkels vom gleichen Tag ließen sich langstreckige Mineralisationen im M. vastus medialis rechts nachweisen (Abbildung 1h).



Abbildung 1a: Sonogramm des M. vastus medialis rechts longitudinal (links) und transversal (rechts) eines 35jährigen Patienten am 56. Tag nach Subarachnoidalblutung bei Aneurysma. Sonografisch nachweisbare ödematöse Bereiche im Wechsel mit echoreichem Muster, abgrenzbarer Periostsaum.

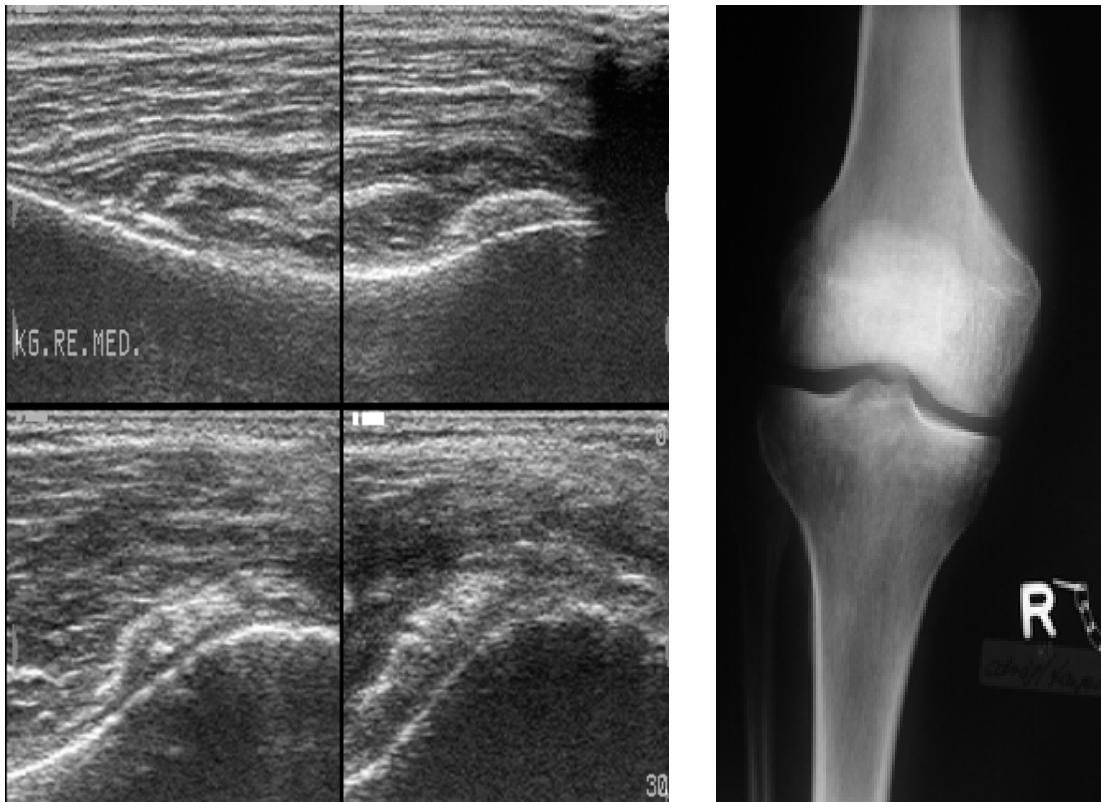


Abbildung 1b (links): Transversales Sonogramm (oben) und Ausschnittvergrößerungen (unten) des parossalen Muskelabschnitts des M. vastus medialis rechts des 35jährigen Patienten am 61. Tag nach Subarachnoidalblutung, Nachweis echoreicher Areale sowie eines echofreien Periostsaumes

Abbildung 1c (rechts): AP-Röntgenaufnahme des rechten Kniegelenkes vom gleichen Patienten wie Abb. 1b vom 61. Tag nach Subarachnoidalblutung ohne röntgenologischen Nachweis von kalkdichten Verschattungen

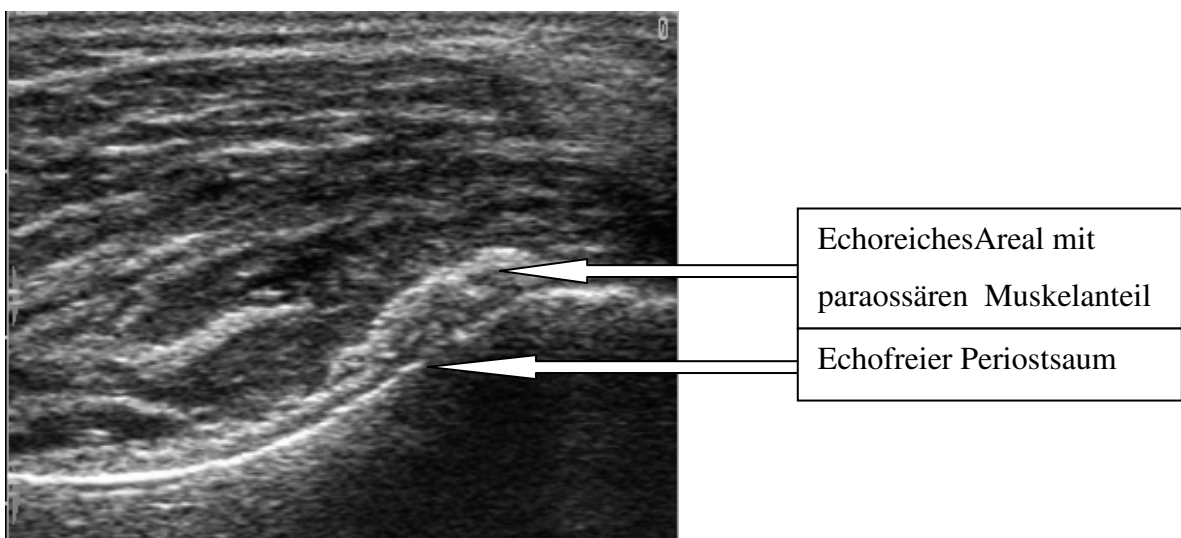


Abbildung 1d: Vergrößerungsausschnitt von 1b

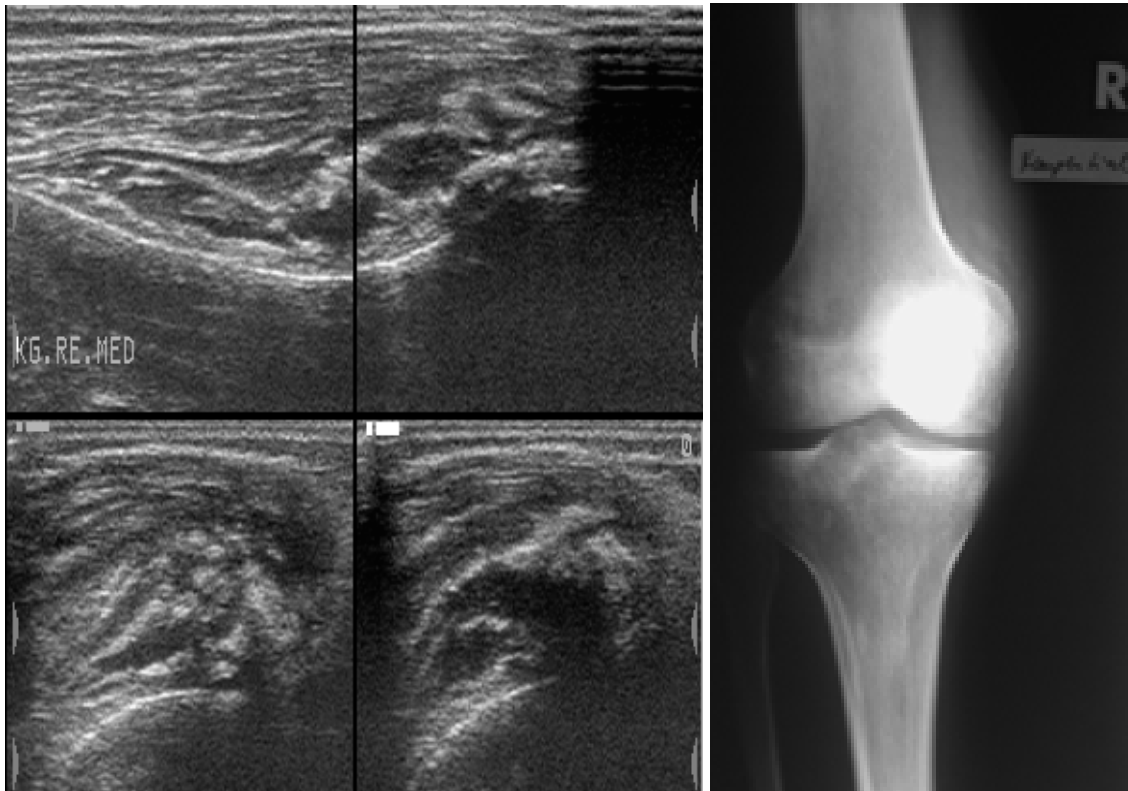


Abbildung 1e (links): Longitudinales (oben) und transversales (unten) Sonogramm des M. vastus medialis rechts eines 35jährigen Patienten am 64. Tag nach Subarachnoidalblutung, Darstellung echoreicher Reflexe und Schallschatten, beginnenden Ossifikationen entsprechend

Abbildung 1f (rechts): Tangentiale Röntgenaufnahme des rechten Kniegelenkes vom gleichen Patienten wie Abbildung 1e vom 64. Tag nach Subarachnoidalblutung mit Nachweis beginnender Verschattungen

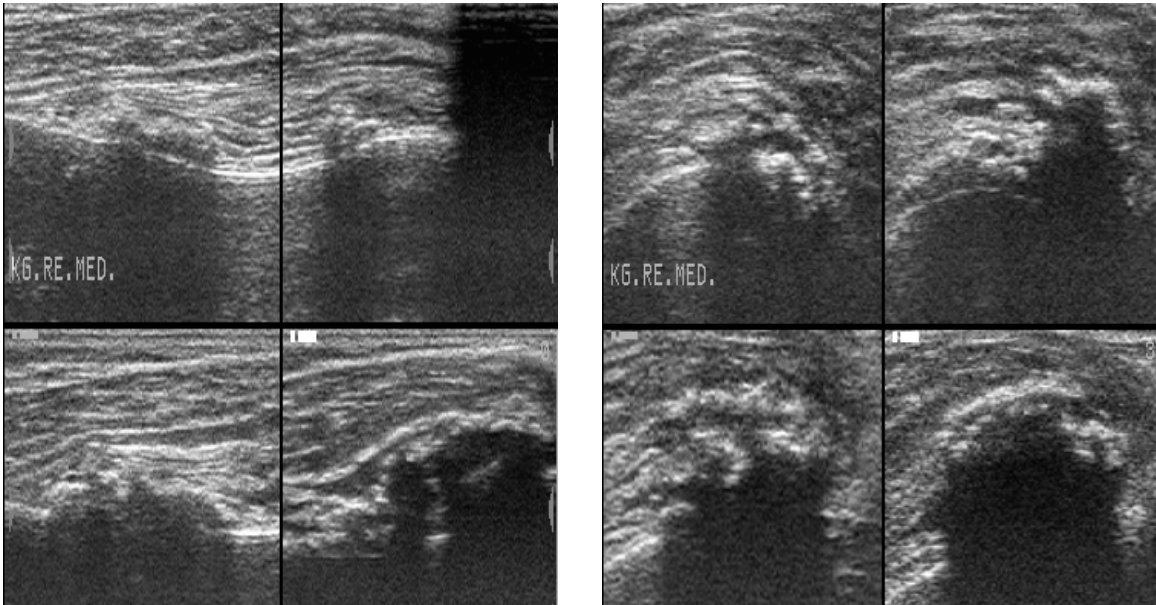


Abbildung 1g: longitudinales (links) und transversales (rechts) Sonogramm des M. vastus medialis rechts des 35jährigen Patienten am 72. Tag nach Subarachnoidalblutung mit Darstellung einer Totalreflexion, entsprechend einer fortgeschrittenen Ossifikation

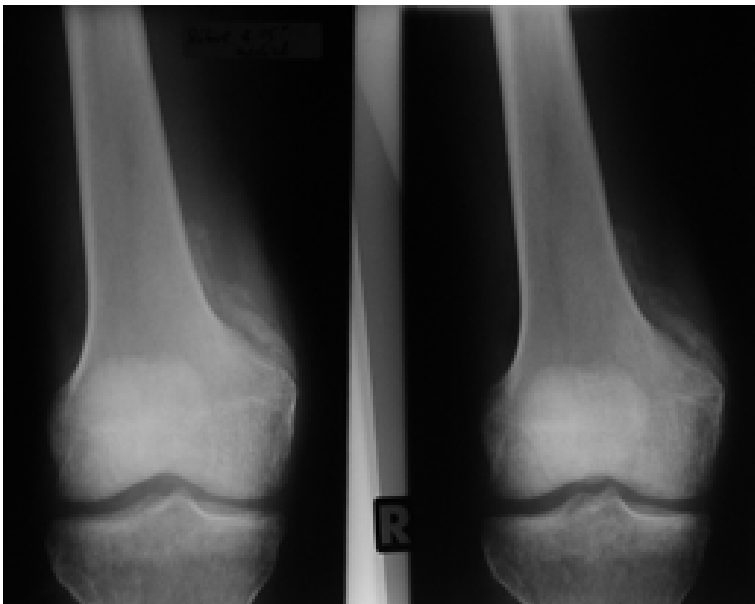


Abbildung 1h: Röntgenaufnahmen des distalen Oberschenkels rechts eines 35jährigen Patienten am 72. Tag nach Subarachnoidalblutung mit Nachweis langstreckiger Mineralisation im distalen Verlauf des M. vastus medialis

Die Dokumentation der HO-Befunde erfolgte als Fotodokumentation mittels Thermoprinter. Es wurden pro betroffenes Gelenk oder Muskelgruppe mindestens zwei Schnitte in zwei Ebenen angefertigt. Bei größeren HO-Bezirken wurden zusätzliche Schnitte zur „Rekonstruktion“ des Ausmaßes der HO durchgeführt. Die sonografischen Befunde wurden gespeichert.

Zur Validierung der sonographischen Diagnosen wurden bei den ersten 35 Patienten dieser Studie röntgenologische Kontrollen durchgeführt, wenn sonografisch eine beginnende Mineralisation sichtbar war. Dabei zeigten sich stets übereinstimmende Befunde, falsch positive Ergebnisse wurden nicht festgestellt. Deshalb wurde bei den nachfolgenden Patienten bei sonografisch sicherem HO-Nachweis auf die Röntgenkontrolle verzichtet. Die Durchführung der Röntgenaufnahme bei Verdacht auf das Vorliegen einer HO war indiziert, da entsprechende Befunde therapeutische Konsequenzen nach sich zogen (Änderung der krankengymnastischen, physikalischen und teilweise medikamentösen Therapie).

2.8. Dokumentation der sonografischen Befunde

Für jeden Patienten mit HO wurde die Anzahl der HO, die Lokalisation sowie der Zeitpunkt der sonografischen Erstdiagnose in Bezug zum Beginn der Akuterkrankung bzw. Unfallzeitpunkt dokumentiert.

2.9. Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels Excel und SPSS. Es wurden Häufigkeitszählungen, Mittelwertberechnungen und Medianwertberechnungen durchgeführt. Zur Veranschaulichung dienten Box&Whisker-Plots. Die statistische Bearbeitung beinhaltete Untersuchungen der Signifikanz mittels Mediantest, t-Test und Chi-Quadrat-Test.

3. Ergebnisse

3.1. Prävalenz

Bei 90 der 507 Patienten (17,8 %), welche in diese Studie eingeschlossen wurden, konnten HO diagnostiziert werden.

3.2. Geschlechterverteilung

Von den 507 Patienten der Studie waren 309 männlich, von denen 60 (19,4 %) HO ausbildeten. HO wurden bei 30 von 198 weiblichen Patienten (15,2 %) festgestellt.

3.3. Altersverteilung

17 Patienten der Studie erlitten die Grunderkrankung vor ihrem 20. Lebensjahr. Von diesen bildeten neun (52,9 %) HO aus. Von den 32 Patienten vom 20. bis 29. Lebensjahr erlitten 10 HO, welches in dieser Altersgruppe einer Häufigkeit von 32,2 % entspricht. Von den 30 bis 39-jährigen befanden sich 44 Patienten in dieser Studie, wovon 47,7 % HO ausbildeten (21 Patienten). Im Alter vom 40. bis 49. Lebensjahr befanden sich 80 Patienten, 30 erlitten HO (33,3 %). Von den 50 bis 59-jährigen wurden 82 Patienten in diese Studie aufgenommen, wovon bei 14 (17,1 %) HO festgestellt wurden. Etwa die Hälfte aller Patienten der Studie waren älter als 60 Jahre. Von diesen bildeten nur sechs Patienten HO aus (2,4 %). Das Durchschnittsalter der Patienten mit HO betrug 40,5 Jahre. Eine exakte Altersverteilung der Patienten mit und ohne HO vermitteln Abbildungen 2 und 3.

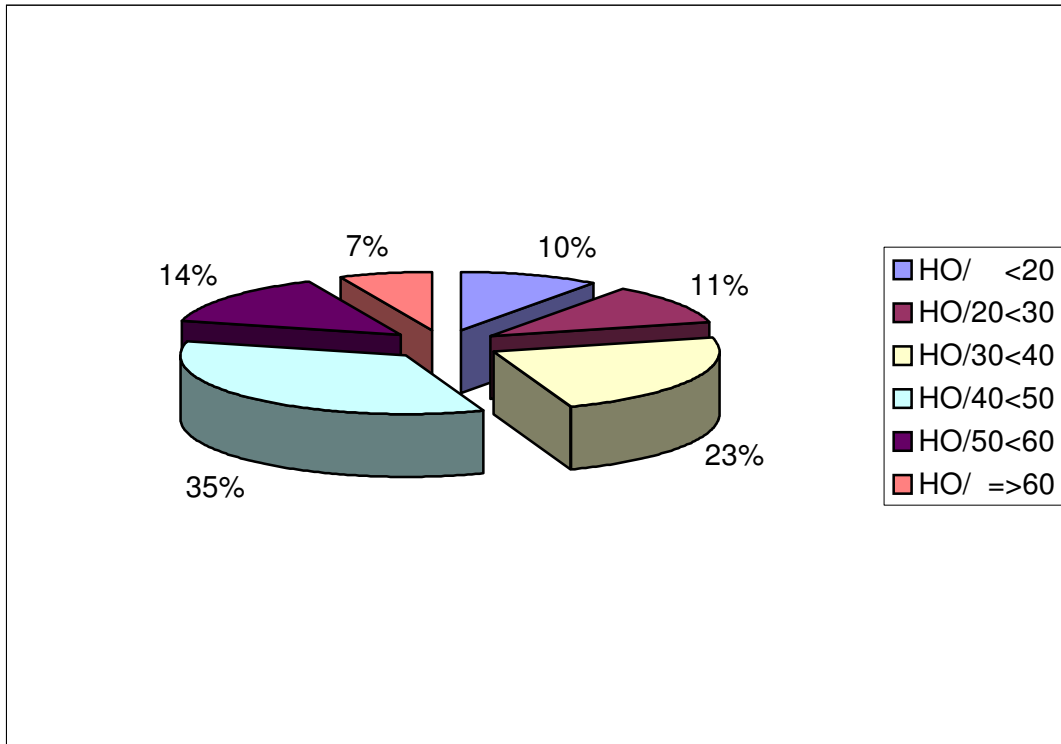


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung des Erkrankungsalters der 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen (HO) von 507 in die Studie eingeschlossenen Patienten

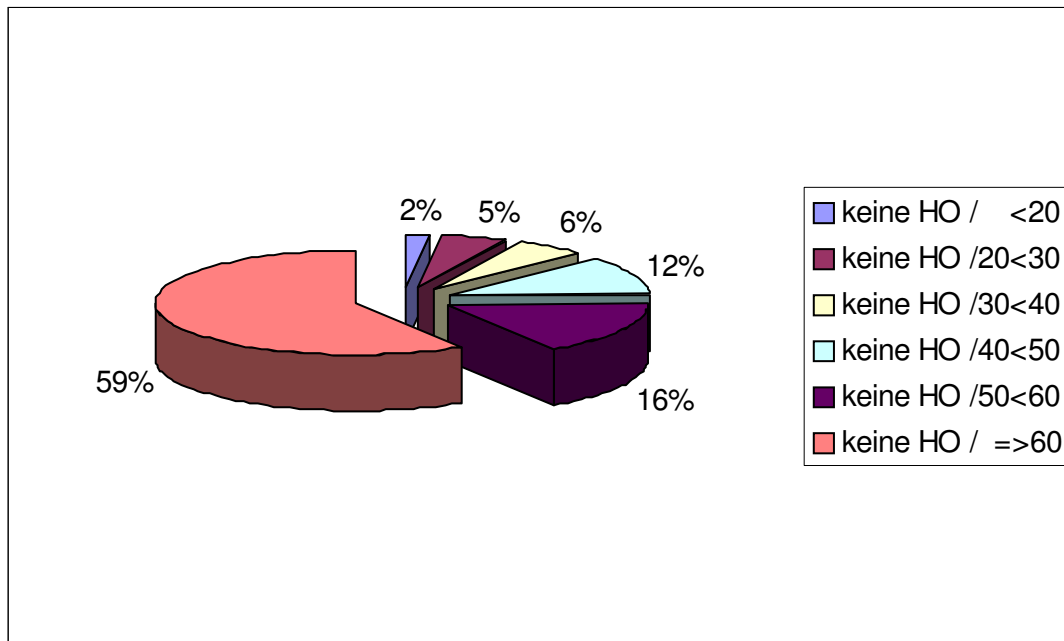


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung des Erkrankungsalters der 417 Patienten ohne Heterotopie Ossifikationen (HO) von 507 Patienten dieser Studie

3.4. Grunderkrankungen

169 Patienten der Studie erlitten eine ICB. Von diesen bildeten 23 (13,6 %) HO aus. Ein SHT erlitten 140 Patienten, davon waren bei 49 Patienten (35,0 %) HO nachzuweisen. Bei 94 Patienten in dieser Studie lag als Grunderkrankung eine zerebrale Hypoxie vor, wovon 15 HO (16,0 %) ausbildeten. Von den 77 Patienten mit zerebralen Insulten wurden bei keinem HO festgestellt. Unter „Sonstige Grunderkrankungen“ wurden 27 Patienten zusammengefasst, von denen drei Patienten (11,1 %) HO aufwiesen. Eine Veranschaulichung dieser Ergebnisse vermittelt Abbildung 4.

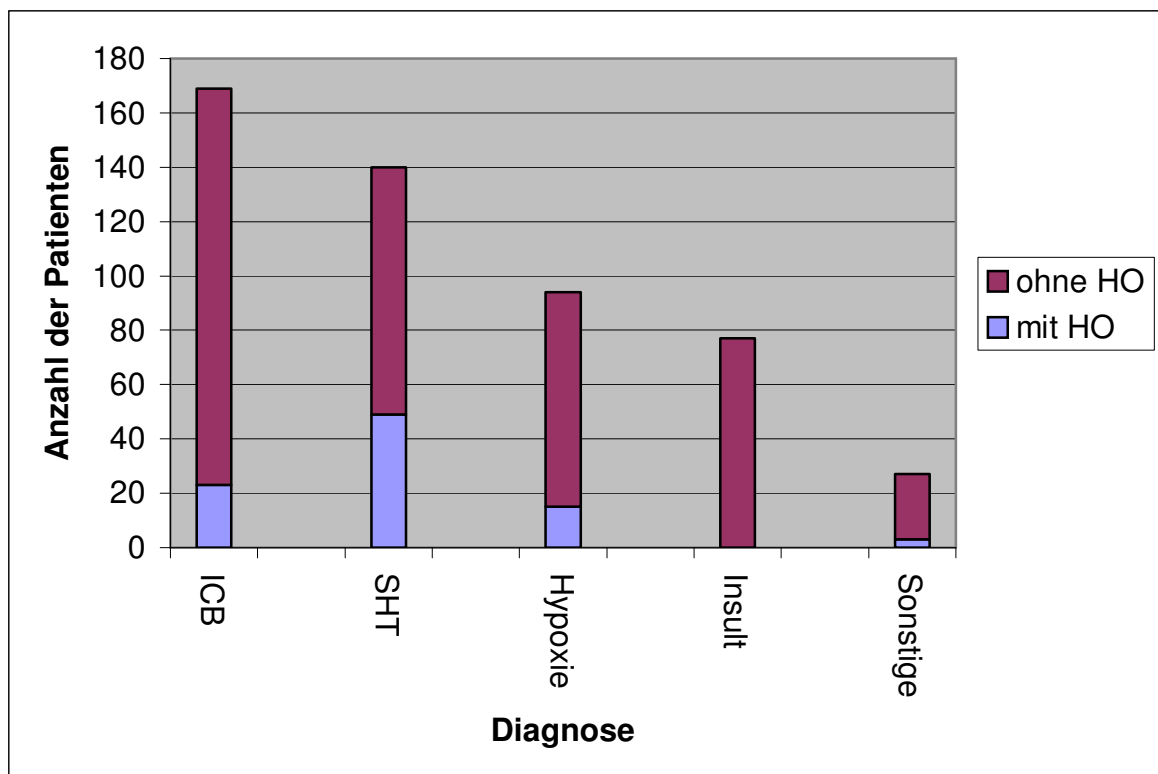


Abbildung 4: Anzahl der Patienten mit und ohne Heterotopie Ossifikationen (HO) unterteilt nach den Grunderkrankungen intrazerebrale Blutung (ICB), Schädel-Hirn-Trauma (SHT), Hypoxie, Insult und sonstige der 507 Patienten

3.5. Selbständigkeit bei Entlassung

Bei Beendigung der Rehabilitation wurden 164 Patienten aus dem Rehabilitationsbereich Phase B entlassen, davon bildeten 42 Patienten HO aus. Bei 251 Patienten konnte eine Besserung der neurologischen Symptomatik erreicht werden, welche zur Umwandlung in die Rehabilitation Phase C oder D führte. Von diesen wiesen 32 Patienten HO auf. Insgesamt wurden 47 Patienten in Akutkrankenhäuser oder andere Rehabilitationskliniken verlegt, wovon elf HO ausgebildet hatten. 45 Patienten verstarben während der Rehabilitationsbehandlung, davon fünf mit HO. Tabelle 1 veranschaulicht den Entlassungsstatus der Patienten mit und ohne HO.

Tabelle 1: Beurteilung der Selbständigkeit zum Entlassungszeitpunkt der 507 Patienten unterteilt nach Patienten, welche Heterotope Ossifikationen (HO) ausbildeten und Patienten ohne HO in absoluten Zahlen und Prozentangaben

Entlassungsstatus	Anzahl der Patienten ohne HO	Prozent wert	Anzahl der Patienten mit HO	Prozent wert
Phase B (intensivbetreuungspflichtig)	122	29,3	42	46,7
Phase C/D (teilselbständig / selbständig)	219	52,5	32	35,5
Verlegung (in Akutkrankenhaus)	36	8,6	11	12,2
Verstorben	40	9,6	5	5,6
Gesamt	417	100,0	90	100,0

3.6. Patientenkollektiv mit HO - Sonografische Ergebnisse

3.6.1. HO-Befunde bei Aufnahme zur Rehabilitation

Bei der Entwicklung der HO konnte keine Seitendifferenz der HO an den Extremitäten oder großen Muskelgruppen festgestellt werden.

Der kürzeste Zeitraum vom Auftreten des Akutereignisses bis zur Aufnahme zur Rehabilitation und dem gleichzeitigen sonografischen Nachweis von HO betrug zwölf Tage. Die Patientin erlitt eine zerebrale Hypoxie, Läsionen an beiden Hüftgelenken wurden gesichert. 15 Tage sowie 18 Tage nach Akutereignis wurden bei zwei Patienten Einzelläsionen an beiden Hüftgelenken, sowie bei einem Patienten auch an den Kniegelenken beidseits nachgewiesen, wobei beide Patienten ein SHT erlitten.

Bereits in der Aufnahmeuntersuchung wurden bei 53 der 90 Patienten HO nachgewiesen .

Es wurden 150 Einzelläsionen diagnostiziert, betroffen war zu 60,0 % die Hüftgelenksregion, zu 23,3 % die Kniegelenksregion, zu 12,7 % die Oberschenkelmuskulatur. Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit und Lokalisation der Einzelläsionen.

Tabelle 2: Darstellung zur Lokalisation der Einzelbefunde von Heterotopen Ossifikationen (HO) der 53 von 90 Patienten mit HO, bei denen bereits in der Eingangsuntersuchung HO festgestellt wurden

Lokali- sation	Ge- samt	Hüft- gelenk	Knie- gelenk	Ober- schenkel	Schulter gelenk	Ober- arm	Ellen- bogen	Unter- arm
Anzahl	150	90	35	19	3	1	1	1
Prozent	100	60,0	23,3	12,6	2,0	0,7	0,7	0,7

Bei den Patienten mit unfallunabhängiger Grunderkrankung ließen sich HO mit Ausnahme zweier Befunde in der Oberschenkelmuskulatur nur im Bereich der Hüftgelenke oder Kniegelenke feststellen. Patienten nach SHT wiesen auch HO an körperferneren Gelenkregionen oder in großen Muskelgruppen auf.

Bei der Mehrzahl der Patienten nach SHT mit und ohne Extremitätenfraktur zeigten sich bereits in der Eingangsuntersuchung HO (67,3 %). Bei Patienten mit unfallunabhängiger Grunderkrankung wurden in der Aufnahmeuntersuchung nur bei 48,8 % HO festgestellt. Eine exakte Unterteilung der Grunderkrankungen der 53 Patienten mit HO in der Eingangsuntersuchung vermittelt Tabelle 3.

Bei den 33 Patienten nach SHT, welche bei Aufnahme bereits HO aufwiesen, konnten in der Eingangsuntersuchung insgesamt 103 Einzelläsionen festgestellt werden, welches einer mittleren Anzahl von 3,1 HO je Patient entspricht. In Abbildung 5 wird das Verteilungsmuster der Einzelläsionen dargestellt.

Die 20 Patienten mit unfallunabhängigen Grunderkrankungen mit HO in der Eingangsuntersuchung bildeten nur 47 Einzelläsionen aus, welches sich in einer mittleren Anzahl von 2,3 HO je Patient äußert. Das Verteilungsmuster dieser Läsionen ist in Abbildung 6 ersichtlich.

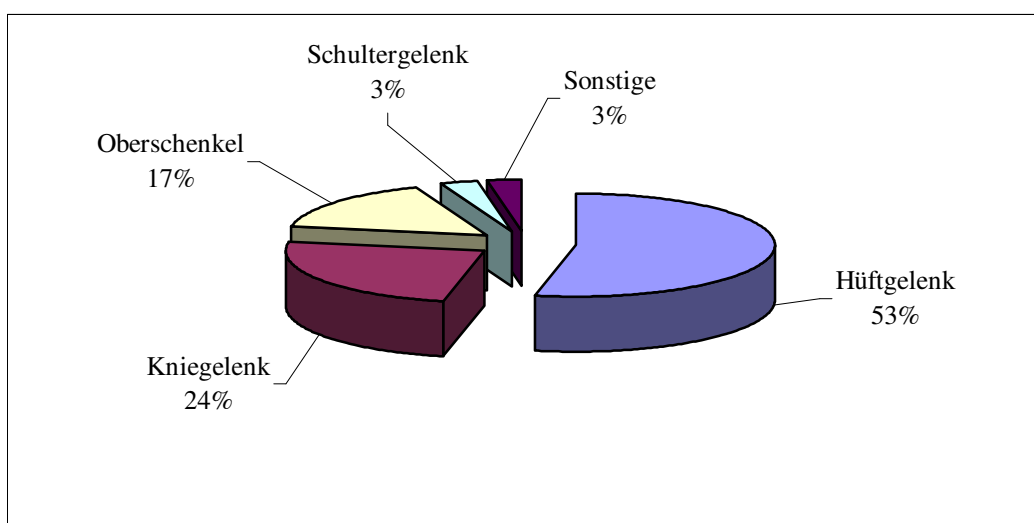


Abbildung 5: prozentuale Verteilung der 103 Einzelläsionen, welche in der Eingangsuntersuchung bei den 33 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma als Grunderkrankung diagnostiziert wurden

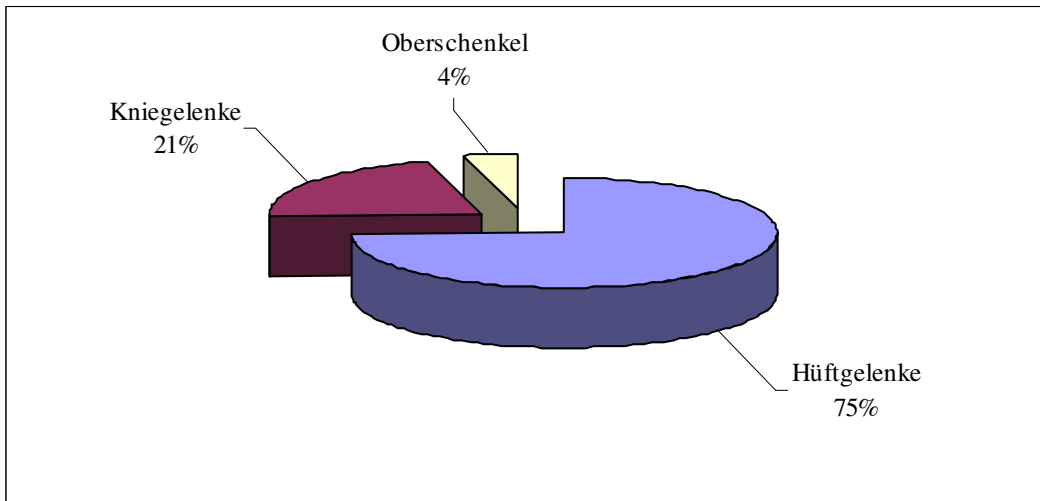


Abbildung 6: prozentuale Verteilung der 47 Einzelläsionen, welche in der Eingangsuntersuchung bei den 20 Patienten mit unfallunabhängiger Grunderkrankung festgestellt wurden

Tabelle 3: Unterteilung der 53 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen (HO) in der Eingangsuntersuchung nach den Grunderkrankungen Hypoxie, Intrazerebrale Blutung (ICB), Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit und ohne Extremitätenfraktur (EF)

		Anzahl der Patienten mit HO bei Aufnahme	
Hypoxie	(n=15)	7	(13,2 %)
ICB	(n=23)	12	(22,6 %)
SHT ohne EF	(n=24)	16	(30,2 %)
SHT mit EF	(n=25)	17	(32,1 %)
Sonstige	(n= 3)	1	(1,9 %)
Gesamt	(n=90)	53	(100,0%)

Von den neun Patienten unter 20 Jahre, welche HO ausbildeten, wiesen sechs bereits Läsionen bei Aufnahme auf. In der Altersgruppe der 20 bis 29-jährigen konnten bei sieben von zehn die HO bei Aufnahme festgestellt werden. In der Altersgruppe der 30 bis 39-jährigen wurden bei 61,9 % der Betroffenen und bei den 40 bis 49-jährigen bei 60,0 % der

Betroffenen die HO in der Eingangsuntersuchung festgestellt. Nur zwei Patienten über dem 60. Lebensjahr wiesen die HO in der initialen Untersuchung auf. Eine exakte Unterteilung der HO bei Aufnahme auf die verschiedenen Altersgruppen vermittelt Tabelle 4.

Tabelle 4: Unterteilung der Anzahl der 53 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen (HO) in der Eingangsuntersuchung nach den Altersgruppen

Altersgruppe	Anzahl der Patienten mit HO bei Aufnahme
< 20 Jahre (n= 9)	6 (11,3 %)
20-29 Jahre (n= 10)	7 (13,2 %)
30-39 Jahre (n= 21)	13 (24,5 %)
40-49 Jahre (n= 30)	18 (34,0 %)
50-59 Jahre (n= 14)	7 (13,2 %)
=>60 Jahre (n= 6)	2 (3,8 %)
Gesamt (n= 90)	53 (100,0%)

3.6.2. Befunde bei Beendigung der Rehabilitation

Während der Rehabilitationsbehandlung konnten bei 37 Patienten die Entwicklung von HO nachgewiesen werden, bei denen in der Eingangsuntersuchung kein Anhalt für das Vorhandensein von HO bestand. 27 Patienten mit nachgewiesenen HO in der Eingangsuntersuchung entwickelten weitere Läsionen an anderen Gelenkregionen oder Muskelgruppen.

Die spätesten Manifestationen von HO wurden nach 150 Tagen mit einer Einzelläsion am Ellenbogen, nach 144 Tagen mit HO an beiden Ellenbogen, sowie bei zwei Patienten nach 128 Tagen mit Einzelläsionen an den Schultergelenken beidseits, sowie beim anderen Patienten am Oberschenkel und Kniegelenk gesichert. Alle vier Patienten erlitten als

Grunderkrankung ein SHT, an den Regionen mit gesicherter HO lagen beim Akutereignis keine Frakturen vor.

Insgesamt wurden bei den 90 Patienten 312 Regionen mit Einzelläsionen sonografisch gesichert. Dies entspricht einer durchschnittlichen Anzahl von 3,5 je Patient. Bei sieben Patienten trat nur eine Einzelläsion auf, ein Patient wies elf HO -Läsionen auf. Am häufigsten traten zwei Läsionen auf (31,1 %). Einen Überblick über die Anzahl von Einzelläsionen je Patient vermittelt Tabelle 5.

Tabelle 5: Häufigkeit der Einzelläsionen pro Patient mit Heterotopen Ossifikationen (HO) bei Entlassung aller 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen

Anzahl der HO pro Patient	Anzahl der Patienten	%
1	7	7,8
2	28	31,1
3	20	22,2
4	16	17,8
5	4	4,4
6	9	10,0
7	1	1,1
8	3	3,3
9	1	1,1
11	1	1,1
Gesamt	90	100,0

Auch bei Beendigung der Rehabilitation konnte belegt werden, dass die Hüftgelenksregion am häufigsten von HO betroffen war, am zweithäufigsten wurden Läsionen im Bereich der Kniegelenksregion gesichert. Die Anzahl der Einzelläsionen je Gelenkregion oder Muskelgruppe ist in Tabelle 6 ersichtlich. Unter Sonstige wurden HO am Becken (n=2), Unterschenkel und Sprunggelenk zusammengefasst. Einen Überblick über die prozentuale

Verteilung der Einzelläsionen auf die Gelenkregionen oder Muskelgruppen vermittelt die Abbildung 7.

Tabelle 6: Anzahl und Lokalisation der 312 Einzelläsionen bei Entlassung, welche bei den 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen festgestellt wurden

Hüftgelenk	Oberschenkel	Kniegelenk	Schultergelenk	Oberarm	Ellenbogen	Unterarm	sonstiges
153	46	77	9	6	13	4	4

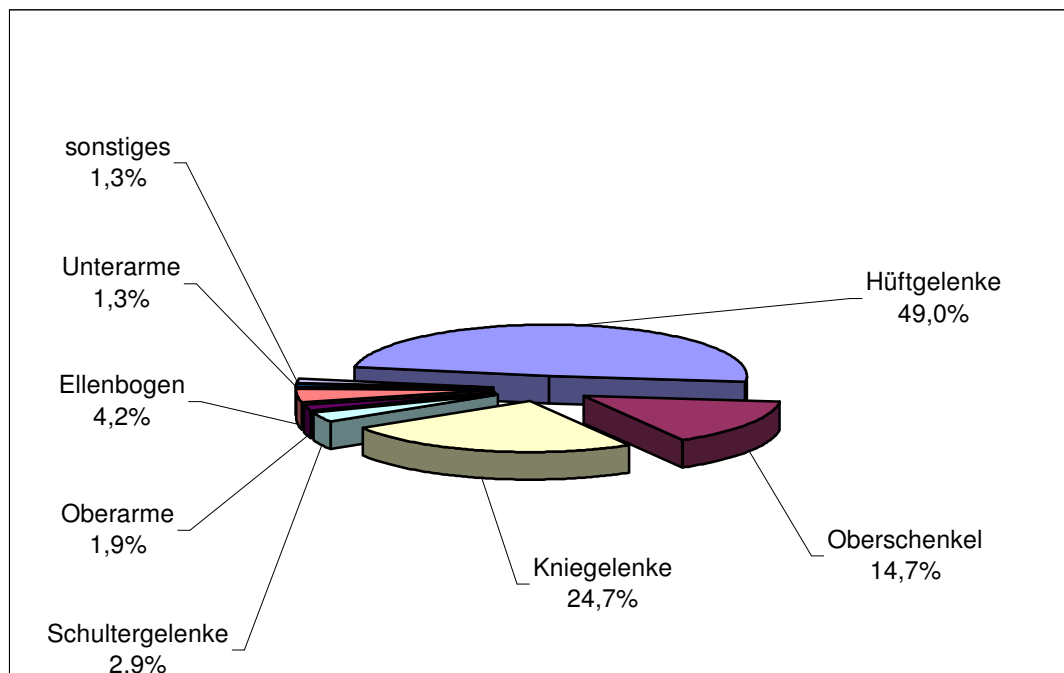


Abbildung 7: prozentuales Verteilungsmuster der bei Entlassung gesicherten 312 Einzelläsionen bei den 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen

Von den 90 Patienten mit HO waren bei 81 (90,0%) der Patienten Läsionen im Bereich der Hüftregion nachweisbar. 72 Patienten bildeten die HO bilateral aus. Dies sind 80% aller

Patienten mit HO. Bei 56,7% der Patienten wurden Läsionen an der Kniegelenksregion diagnostiziert. Einen exakten Überblick über die Häufigkeit, mit welcher verschiedene Gelenkregionen oder Skelettanteile der Patienten von HO betroffen sind, vermittelt Abbildung 8.

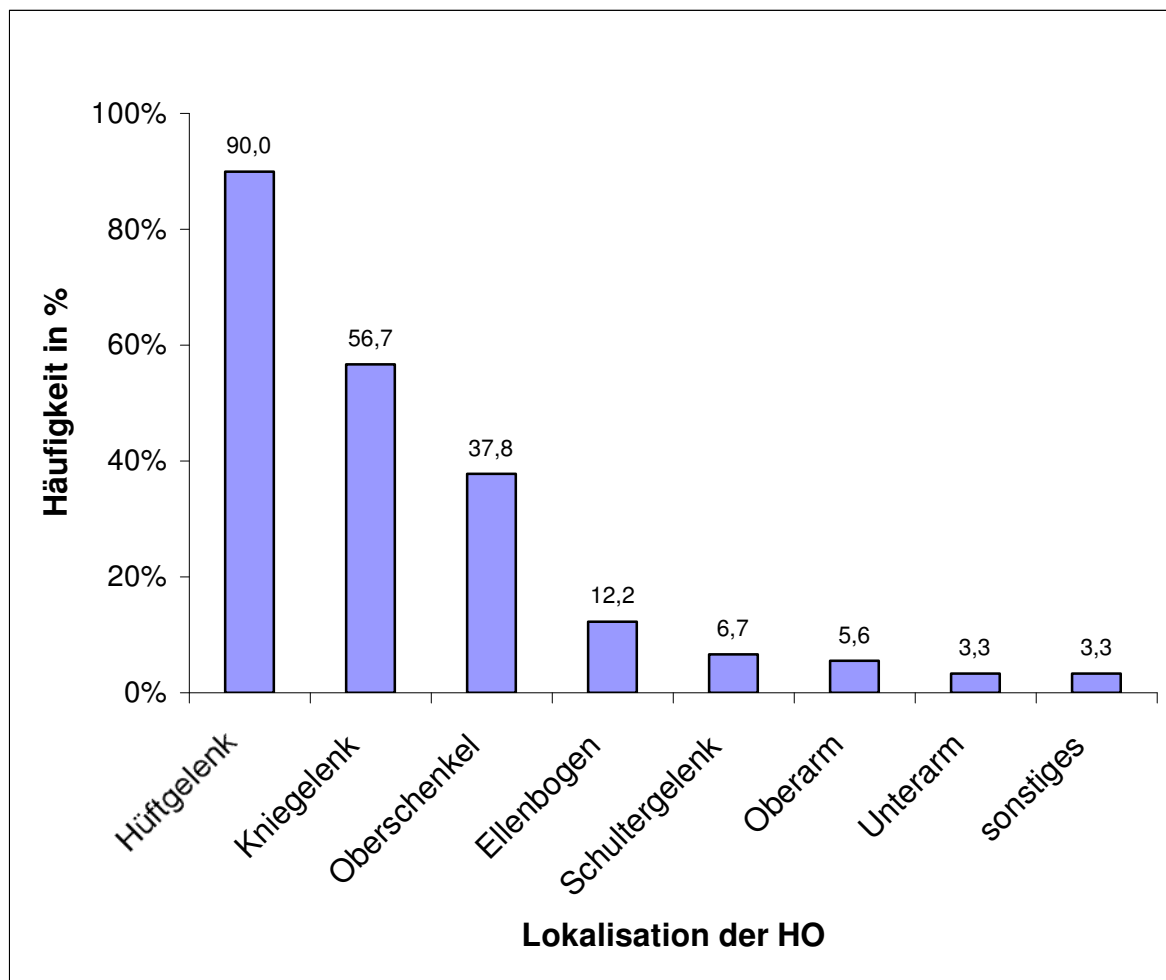


Abbildung 8: Häufigkeit, mit welcher eine Gelenkregion oder ein Skelettanteil je Patient mit Heterotopen Ossifikationen (HO) von diesen betroffen ist

Bei Patienten nach ICB wurde mit 2,6 im Mittel die geringste Anzahl HO je Patient festgestellt. Patienten nach SHT mit Extremitätenfraktur wiesen mit 4,4 die häufigsten HO je Patient auf. Tabelle 7 zeigt die mittlere Anzahl von HO unterteilt nach der

Grunderkrankung der Patienten sowie den Mittelwert der HO je Patientengruppe bei Entlassung.

Der Medianwert lag bei Patienten nach Hypoxie, ICB, SHT ohne EF bei 3, bei Patienten nach SHT mit EF und Sonstigen bei 4. Einen Überblick über die exakte Verteilung der Anzahl der HO unterteilt nach den Grunderkrankungen der Patienten stellen die Box&Wisker-Plots in Abbildung 9 dar.

Tabelle 7: Mittlere Anzahl der Heterotopen Ossifikationen (HO) je Patient bei Entlassung in Bezug zur Diagnose Hypoxie, intrazerebrale Blutung (ICB), Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit und ohne Extremitätenfraktur (EF) und sonstige der 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen

	Anzahl der Patienten	Anzahl der HO bei Entlassung (Mittelwert)
Hypoxie	15	3,3
ICB	23	2,6
SHT ohne EF	24	3,3
SHT mit EF	25	4,4
Sonstige	3	4,3
Gesamt	90	3,5

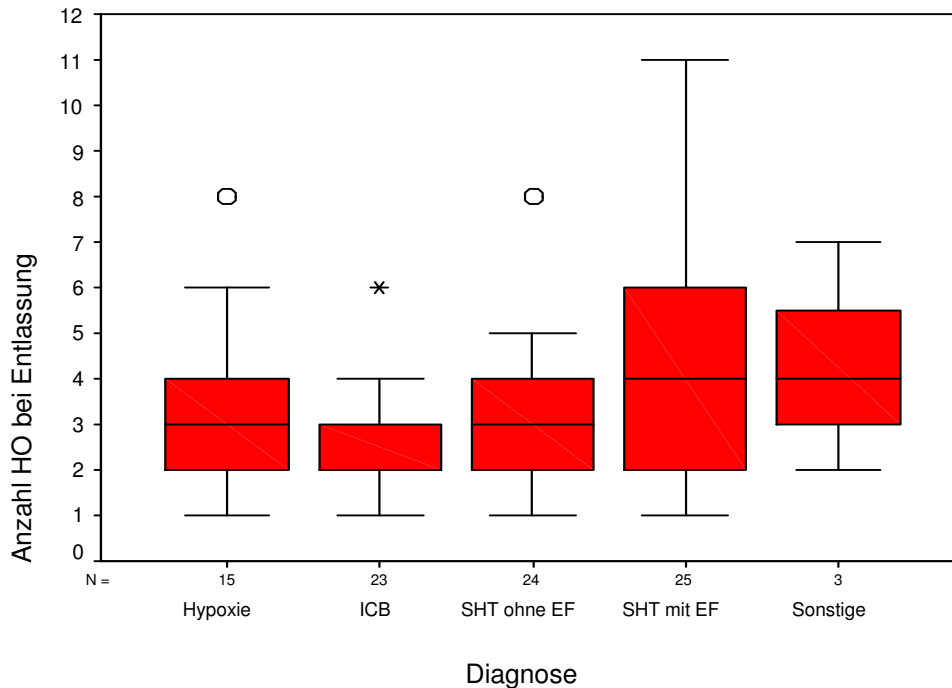


Abbildung 9: Anzahl der Heterotopen Ossifikationen (HO) bei Entlassung in Abhängigkeit der Diagnose Hypoxie, intrazerebrale Blutung (ICB), Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit und ohne Extremitätenfraktur (EF) aller 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen, Darstellung der Box&Whisker-Plots mit Median sowie 5., 25., 75. und 95. Perzentile

Die Untersuchung der Verteilung der HO auf die verschiedenen Altersgruppen der Patienten ergab, dass in der Altersgruppe der 30 bis 39-jährigen die häufigsten, während bei den über 60jährigen die wenigsten HO festgestellt wurden. Tabelle 8 zeigt die Gesamtzahl der HO in der jeweiligen Altersgruppe sowie den Mittelwert der HO je Patient in der jeweiligen Altersgruppe.

Tabelle 8: Mittlere Anzahl der Heterotopen Ossifikationen (HO) je Patient bei Entlassung aller 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen bezogen auf die Altersgruppen

Altersgruppe	Anzahl der Patienten	Anzahl der HO bei Entlassung (Mittelwert)
< 20 Jahre	9	3,7
20-29 Jahre	10	3,6
30-39 Jahre	21	4,1
40-49 Jahre	30	3,2
50-59 Jahre	14	3,5
=>60 Jahre	6	2,2
Gesamt	90	3,5

3.7. Beurteilung des Bewusstseins der Patienten mit HO mittels KRS

Am Beginn der Rehabilitationsbehandlung lag bei der Mehrzahl der Patienten mit HO eine schwere Bewusstseinsstörung vor, die in einem niedrigen Punktwert zum Ausdruck kommt. Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Patienten bei Beginn der Rehabilitationsbehandlung in verschiedene Gruppen der KRS-Werte.

Tabelle 9 : Verteilung des Koma-Remissions-Skala-Wertes x bei Aufnahme der 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen

$x \leq 10$	$11 < x \leq 20$	$21 < x \leq 24$
61	15	14

Bei einer geringen Patientenzahl bestand die schwere Bewusstseinsstörung auch bei Entlassung fort. 51 Patienten waren in ihrer Bewusstseinslage soweit verbessert, dass sie bei Entlassung in eine andere Gruppe der KRS-Werte eingeordnet werden konnten. Die genaue Verteilung in die KRS-Gruppen bei Entlassung zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Verteilung des Koma-Remissions-Skala-Wertes x bei Entlassung der 90 Patienten mit Heterotpen Ossifikationen

$x \leq 10$	$11 < x \leq 20$	$21 < x \leq 24$
24	26	40

Patienten mit einem niedrigen KRS-Wert bei initialer Untersuchung wiesen im Mittel mehr Einzelläsionen bei Aufnahme auf und bildeten mehr HO aus, als Patienten mit einem höheren KRS-Wert.

Untersuchungen mit dem KRS-Wert bei Entlassung zeigten, dass in der Patientengruppe mit dem mittleren KRS-Wert im Mittel die meisten Einzelläsionen bei Entlassung bestanden. Die Patientengruppe mit dem höchsten KRS-Wert bei Entlassung bildete im Mittel die wenigsten HO aus.

Die Tabelle 11 zeigt die mittlere Anzahl HO bei Aufnahme und Entlassung im Vergleich der Gruppen der KRS-Werte bei Aufnahme, Tabelle 12 im Vergleich zum KRS-Wert bei Entlassung.

Tabelle 11: Mittlere Anzahl der Heterotopen Ossifikationen (HO) bei Aufnahme und Entlassung aller 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen in Bezug zum Koma-Remissions-Skala (KRS)-Wert bei Aufnahme

KRS-Wert bei Aufnahme	Anzahl der Patienten	Anzahl der HO bei Aufnahme (Mittelwert)	Anzahl der HO bei Entlassung (Mittelwert)
0-10	61	1,8	3,6
11-20	15	1,5	3,5
21-24	14	1,4	2,9
Gesamt	90	1,7	3,5

Tabelle 12: Mittlere Anzahl der Heterotopen Ossifikationen (HO) bei Entlassung aller 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen in Bezug zum Koma-Remissions-Skala (KRS)-Wert bei Entlassung

KRS-Wert bei Entlassung	Anzahl der Patienten	Anzahl der HO bei Entlassung (Mittelwert)
0-10	24	3,6
11-20	26	3,9
21-24	40	3,1
Gesamt	90	3,5

Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von HO während der Rehabilitation konnte kein Zusammenhang mit dem KRS-Wert bei Aufnahme oder Entlassung im Vergleich der verschiedenen Grunderkrankungen festgestellt werden, welches Tabelle 13 veranschaulicht.

Tabelle 13: mittlere Anzahl der Heterotopen Ossifikationen (HO) bei Aufnahme und Entlassung in Bezug zum Koma-Remissions-Skala (KRS)-Wert bei Aufnahme oder Entlassung sowie zur Diagnose Hypoxie, intrazerebrale Blutung (ICB), Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit und ohne Extremitätenfraktur (EF) und sonstige der 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen

			Anzahl der Patienten	Anzahl der HO bei Aufnahme (Mittelwert)	Anzahl der HO bei Entlassung (Mittelwert)
KRS-Wert Aufnahme	0-10	Hypoxie	12	1,67	3,67
		ICB	16	1,25	2,81
		SHT ohne EF	19	1,74	3,37
		SHT mit EF	12	2,25	4,75
		Sonstige	2	1,00	4,50
		Gesamt	61	1,77	3,59
	11-20	Hypoxie	1	0,00	3,00
		ICB	3	0,67	2,00
		SHT ohne EF	4	2,25	3,25
		SHT mit EF	7	1,57	4,29
		Sonstige	-	-	-
		Gesamt	15	1,47	3,47
	21-24	Hypoxie	2	0,00	1,50
		ICB	4	0,75	2,50
		SHT ohne EF	1	2,00	2,00
		SHT mit EF	6	2,50	3,67
		Sonstige	1	0,00	4,00
		Gesamt	14	1,43	2,93
KRS-Wert Entlassung	0-10	Hypoxie	7	2,57	4,43
		ICB	5	2,60	2,60
		SHT ohne EF	5	1,40	3,00
		SHT mit EF	6	2,50	4,17
		Sonstige	1	2,00	2,00
		Gesamt	24	2,29	3,58
	11-20	Hypoxie	4	0,50	2,75
		ICB	7	0,57	3,14
		SHT ohne EF	8	2,00	4,13
		SHT mit EF	6	2,50	4,50
		Sonstige	1	0,00	7,00
		Gesamt	26	1,42	3,85
	21-24	Hypoxie	4	0,00	2,00
		ICB	11	0,73	2,36
		SHT ohne EF	11	1,91	2,82
		SHT mit EF	13	2,23	4,38
		Sonstige	1	0,00	4,00
		Gesamt	40	1,45	3,15

3.8. Bewegungseinschränkung durch HO

Am Beginn der Rehabilitationsbehandlung wurden keine klinisch relevanten Bewegungseinschränkungen der Extremitäten festgestellt, obwohl bei 53 Patienten bereits HO sonografisch gesichert wurden.

Bei 21 Patienten wurden bei Entlassung keine Bewegungseinschränkungen gesichert, es handelt sich um eine rein sonografische Diagnosestellung (23,3% aller Patienten mit HO). Bei 19 Patienten bestanden geringe Bewegungseinschränkungen. 50 Patienten erlitten schwere Beeinträchtigungen der aktiven und/oder passiven Beweglichkeit.

Beim Vergleich von Bewegungseinschränkung und individueller Ausprägung der HO ließ sich feststellen, dass bei Patienten mit ein bis vier Einzelläsionen mit gleicher Häufigkeit keine bzw. geringe und schwere Bewegungseinschränkungen auftraten. Patienten mit mehr als vier Einzelläsionen bildeten häufiger schwere Bewegungseinschränkungen aus. Eine exakte Unterteilung der Anzahl der Einzelläsionen je Patient zum Ausmaß der Bewegungseinschränkung zeigt Abbildung 10.

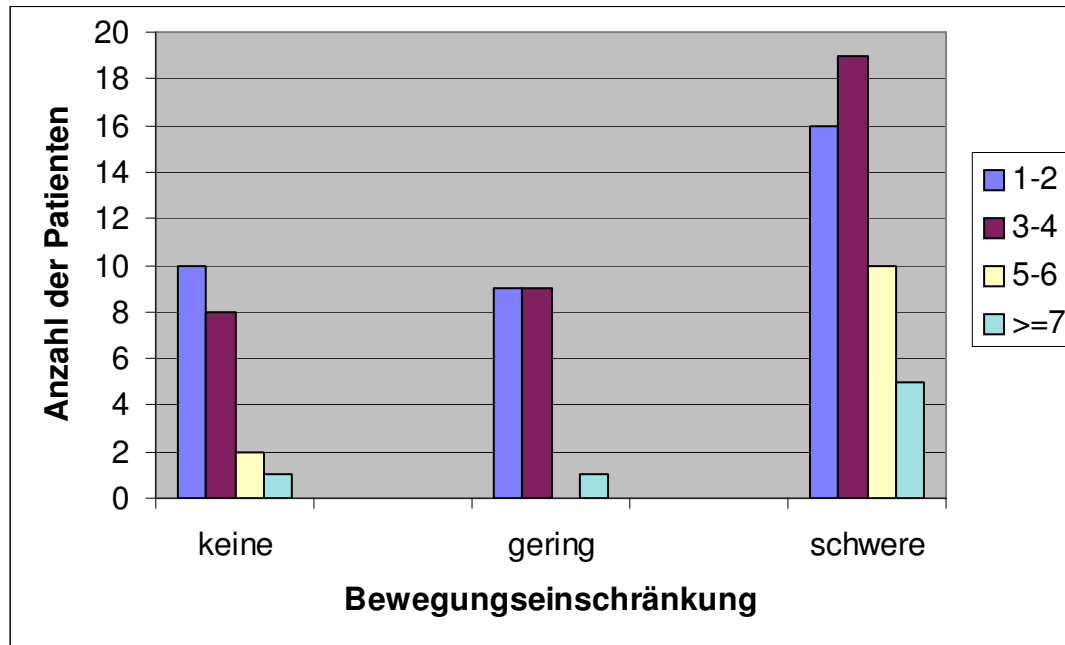


Abbildung 10: Anzahl der Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der durch Heterotope Ossifikationen (HO) bedingten Bewegungseinschränkung in Abhängigkeit von der Anzahl der Einzelläsionen der 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen

Die Patienten mit den verschiedenen Schweregraden der Bewegungseinschränkung bei Entlassung wiesen bei Aufnahme im Mittelwert die gleiche Anzahl von HO auf. Bei Beendigung der Rehabilitation ließen sich im Mittel bei Patienten mit schweren Bewegungseinschränkungen mehr HO nachweisen als bei Patienten ohne oder mit geringen Bewegungseinschränkungen. Die Mittelwerte der Anzahl der HO bei Aufnahme und Entlassung im Vergleich zum Ausmaß der Bewegungseinschränkung sind in Tabelle 14 ersichtlich.

Tabelle 14: Mittlere Anzahl der Heterotopen Ossifikationen (HO) bei Aufnahme und Entlassung aller 90 Patienten mit Heterotopen Ossifikationen in Bezug zum Ausmaß der Bewegungseinschränkung

Bewegungsdefizit	Anzahl Patienten	Anzahl HO bei Aufnahme (Mittelwert)	Anzahl HO bei Entlassung (Mittelwert)
Kein	21	1,8	3,0
Gering	19	1,4	2,9
Schwer	50	1,5	3,9
Gesamt	90	1,7	3,5

3.9. Alkalische Phosphatase

In den Untersuchungen bei Aufnahme lag die AP bei allen Patienten oberhalb des Normbereiches.

Bei den Frauen war der niedrigste Wert 3,3 $\mu\text{mol/l/s}$, der höchste 51,0 $\mu\text{mol/l/s}$. Zwölf Patientinnen wiesen bei Aufnahme eine AP über 10 $\mu\text{mol/l/s}$ auf, wobei bei sechs dieser Patientinnen eine adäquate Erhöhung der Leberenzyme vorlag. Drei dieser zwölf Patientinnen erlitten Frakturen der Extremitäten, weitere drei wurden neurochirurgisch versorgt (osteoklastische Trepanation). Bei Entlassung wurde der niedrigste Wert der AP mit 2,2 $\mu\text{mol/l/s}$ festgestellt (bei Aufnahme 3,7 $\mu\text{mol/l/s}$), der höchste Wert betrug 13,5 $\mu\text{mol/l/s}$ (bei Aufnahme 33,2 $\mu\text{mol/l/s}$), wobei beide Patientinnen schwere Bewegungseinschränkungen aufwiesen.

Der niedrigste Wert der AP der männlichen Patienten bei Aufnahme betrug 3,2 $\mu\text{mol/l/s}$, der höchste 85,0 $\mu\text{mol/l/s}$. 25 männliche Patienten zeigten bei Aufnahme Werte über 10 $\mu\text{mol/l/s}$, wovon 14 eine entsprechende Erhöhung der Leberenzyme aufwiesen, neun Frakturen der Extremitäten erlitten sowie zwei sich neurochirurgische Operationen unterzogen. Bei Entlassung wurde bei einem Patienten die AP im Normbereich ermittelt (bei Aufnahme 20,5 $\mu\text{mol/l/s}$). Bei zwei Patienten lag die AP bei 2,8 $\mu\text{mol/l/s}$. Der Patient mit der AP im Normbereich hatte schwere Bewegungseinschränkungen entwickelt, ein

Patient mit dem Wert von 2,8 $\mu\text{mol/l/s}$ entwickelte keine, der andere schwere Bewegungseinschränkungen. Der höchste Wert der AP der männlichen Patienten bei Entlassung wurde mit 21,5 $\mu\text{mol/l/s}$ ermittelt (bei Aufnahme 50,0 $\mu\text{mol/l/s}$), der Patient wies schwere Bewegungseinschränkungen auf.

3.10. Therapie der HO

Während der Rehabilitation wurden 32 der 90 Patienten dieser Studie mit einem NSAR behandelt. Es kam überwiegend die Substanz Diclofenac (Dosierung 75-150 mg/d) zum Einsatz. Selten wurden Ibuprofen (900-1500 mg/d) sowie Indomethazin (100-200 mg/d) verordnet.

Behandelt wurden überwiegend die Patienten, welche bereits bei Aufnahme zur Rehabilitation ausgeprägte Einzelläsionen aufwiesen. Mit der Therapie wurde versucht, das Fortschreiten des Prozesses zu vermindern und dadurch die annehmbare resultierende Bewegungseinschränkung zu beeinflussen.

Weiterhin wurden Patienten behandelt, bei denen während der Rehabilitation das klinische Bild einer MO auftrat. Nach den Erfahrungen der Klinik führten diese MO zu ausgeprägten Befunden der HO und später resultierenden Bewegungseinschränkungen.

Vier Patienten wurden zur Indikationsstellung einer chirurgischen Therapie konsiliarisch in einer Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie vorgestellt. Bei allen vier Patienten bestanden HO an den Hüftgelenken, welche zu schweren Bewegungseinschränkungen geführt hatten. Drei Patienten hatten ein SHT, ein Patient ein traumatisches Querschnittssyndrom erlitten, alle waren bewusstseinsklar (24 von 24 Punkten in der KRS). Zwei Patienten, welche beide im Rahmen des Akutereignisses ein SHT mit Polytrauma und Fraktur im Bereich des Beckens erlitten, wurden während der Rehabilitation zur Operation übernommen. Es bestand postoperativ eine verbesserte passive und aktive Beweglichkeit.

Ein Patient wurde in eine Klinik zur weiterführenden Behandlung einschließlich Operation verlegt, Informationen über den weiteren Verlauf liegen nicht vor.

Aufgrund einer noch stark erhöhten AP wurde bei einem Patienten eine sofortige Operation abgelehnt. Diese erfolgte erst nach Beendigung der Rehabilitation, als die AP annähernd wieder im Normbereich lag.

4. Diskussion

Ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Daten bisheriger Studien gelingt stets nur partiell.

Sonografisch diagnostizierte HO bei neurologischen Erkrankungen außer dem Querschnittssyndrom sind meist Einzelfallbeschreibungen oder kleinere Patientengruppen [95]. Untersuchungsergebnisse größerer Gruppen mittels Sonografie liegen für Patienten mit Querschnittssyndrom vor sowie eine Studie bei traumatischer HO [8, 13, 32, 95].

In Vergleichsstudien für Patienten mit schweren neurologischen Defiziten sowie Bewusstseinstörungen unterschiedlicher Ätiologie (SHT, Hypoxie) wurden HO bei klinischem Verdacht stets mittels konventioneller Röntgenaufnahme nachgewiesen.

Voraussetzung zur Diagnostik von HO waren deshalb stets das Auftreten einer MO oder klinisch sichere Bewegungseinschränkungen. HO, welche zu keiner Bewegungseinschränkung führten, wurden deshalb in den bisher vorliegenden Studien nicht erfasst.

Auch in den letzten veröffentlichten größeren Studien von Pape et. al 2001 (n=188 Patienten) sowie Simonsen et al 2007 (n=114) mit SHT und/oder Polytrauma erfolgte die Diagnosesicherung nach der klinischen Untersuchung röntgenologisch [68, 88].

Eine vergleichbare Studie durch röntgenologischen Nachweis von HO liegt von Sazbon et al. vor, welcher 80 Komapatienten prospektiv je 4 Röntgenuntersuchungen der großen Gelenke (Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Knie) im definiertem Zeitraum unterzog und somit annehmbar auch klinisch nicht relevante HO sichern konnte [78].

Solche Studien sind aufgrund der Strahlenbelastung für die Patienten jedoch nicht mehr vertretbar.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde mit den Daten der Studien verglichen.

Die Prävalenz von HO wird in den vorliegenden Studien zwischen 4,0% und 76,8% angegeben [91]. In dieser Studie betrug sie 17,8%. Niedrige Prävalenzen fanden sich in Studien mit erkrankten Kindern (5,0%) und Erwachsenen mit nichttraumatischem Querschnittssyndrom [49, 94]. Ebenfalls eine niedrige Prävalenz mit 6 % wurde in einer Studie bei Patienten mit Guillain-Barre-Syndrom festgestellt [106]. Die höchste Prävalenz mit 78,8% fand sich in der Arbeit von Sazbon et. al., in welcher 47 Patienten mit SHT, Hypoxie oder Enzephalitis untersucht wurden, welche alle eine mehrmonatige Bewusstseinsstörung aufwiesen [78]. Eine ebenfalls hohe Prävalenz mit 63,4% wird in einer Arbeit von Tsur et al. beschrieben, in welcher 41 Patienten mit SHT und persistent vegetative state untersucht wurden [97]. Die Prävalenz bei Kindern mit SHT und längerem Komaverlauf wird von Hurvitz et al. mit nur 14,4% angegeben [40].

Insgesamt erkrankten Männer häufiger als Frauen an den Grunderkrankungen dieser Studie. Die Geschlechterverteilung der vorliegenden Arbeit beträgt männlich :weiblich 1,6 :1. Mit Angaben zwischen 1,5:1 und 5:1 in der Literatur lag die vorliegende Studie in der Geschlechterverteilung in diesem Bereich [1, 25, 37, 78, 105]. In Studien bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung festgestellt [49].

Die Häufigkeit, mit welcher die erkrankten Frauen oder Männer HO ausbildeten, ist nicht different. In der vorliegenden Studie traten bei 19,4% der Männer und 15,2% der Frauen HO auf. Dass Männer und Frauen mit gleicher Häufigkeit HO ausbilden, belegen Studien von Pape et al. (47% der Männer und 46% der Frauen) sowie von Garland et al. (12,3% der Männer und 9,4% der Frauen) [22, 24, 68]. Simonsen et al. stellten fest, dass bei Frauen häufiger HO gesichert wurden und leiteten davon ab, dass humorale und hormonelle Faktoren bei der Ausprägung der HO bedeutend sind [88].

In der Literatur sind HO bei Patienten zwischen neun und 73 Jahren beschrieben [1, 17, 68, 95]. In einer Studie bei Kindern und Jugendlichen liegt das Durchschnittsalter bei 14,8 Jahren [49]. Das Alter unserer Patienten lag zwischen 16 und 79 Jahren. Beschreibungen von HO bei Patienten über 73 Jahre liegen nicht vor. In einer vergleichbaren Arbeit von 496 Patienten nach SHT betrug das Erkrankungsalter 14- 73 Jahre [24].

In den Altersgruppen bis zum 39. Lebensjahr betrug die Prävalenz für HO 32-53%. Mit steigendem Alter sinkt die Häufigkeit für die Ausprägung von HO kontinuierlich. In der Altersgruppe der über 60-jährigen betrug sie nur 2,4%. Da 50% der Patienten dieser Studie älter als 60 Jahre waren, resultiert daraus die im Vergleich mit anderen Arbeiten, besonders von Patienten mit SHT, niedrige Prävalenz für HO.

Auch das Durchschnittsalter der Patienten mit HO liegt in dieser Arbeit mit 40,5 Jahren oberhalb des Durchschnittsalters der bisher durchgeführten Studien [1, 24]. Dies lässt sich damit erklären, dass in die vorliegende Arbeit Patienten aufgenommen wurden, die eine ICB erlitten, welches überwiegend eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters ist.

Die der HO zugrundeliegenden Krankheitsbilder umfassten in der Literatur Koma traumatischer und hypoxischer Ursache, Enzephalitis, zerebrale Ischämie, Hirnblutungen verschiedener Ätiologie (ICB, SAB, arterio-venöse Malformation), SHT mit und ohne Polytrauma [20, 24, 49, 61, 68, 78]. Die Diagnosen stimmen mit den zugrundeliegenden Erkrankungen der Patienten dieser Arbeit überein.

In der vorliegenden Studie wurde festgestellt, dass Patienten nach SHT am häufigsten HO ausbilden (35,0%). Patienten nach ICB oder zerebraler Hypoxie erlitten nur in 13,6% bzw. 16,0% HO. Bei Patienten nach zerebralen Insulten traten keine HO auf. Ein Vergleich gelingt nur mit einer Studie von Mendelson et al., in welcher 20% der Patienten nach SHT HO ausbildeten, jedoch nur 1,2% der Patienten mit nichttraumatischer Hemiplegie, welche jedoch alle neurochirurgisch behandelt wurden und sich längere Zeit im Koma befanden [61].

Bei den Patienten, welche keine HO ausbildeten, wies die Mehrzahl (52,3%) eine Besserung der Bewusstseinslage auf, welche zur Weiterführung der Rehabilitation in der Phase C oder D führte. In der Patientengruppe mit HO, wurden 46,7% aus dem Rehabilitationsbereich Phase B (im Vergleich zu 29,3% der Patienten ohne HO) entlassen, da sie aufgrund der schweren Defizite komplett auf Fremdhilfe angewiesen waren.

Eine Studie von Johns et al. zeigte ebenfalls, dass Patienten mit HO gegenüber Patienten ohne HO bei der Bewältigung des Alltages unselbständiger waren [43].

Bei Aufnahme zur Rehabilitationsbehandlung lagen bereits bei 53 Patienten (58,9% der Patienten mit HO) HO vor. Diese führten noch nicht zur Einschränkung der Gelenkfunktion.

Der kürzeste Zeitraum von Akuterkrankung bis zum sonografischen Nachweis beginnender HO betrug zwölf Tage. Bei zwei weiteren Patienten konnten beginnende HO am 15. und 18. Krankheitstag festgestellt werden.

Patienten mit ausschließlich zerebraler Schädigung (Hypoxie, ICB) bildeten initial HO nur an den Hüft- und Kniegelenken aus, während bei Patienten nach SHT mit oder ohne Polytrauma bereits HO an den Gelenken der oberen Extremitäten oder körperferneren Gelenken oder Muskelgruppen nachgewiesen wurden.

Vergleiche dieser Daten mit Studien sind nicht möglich, da keine prospektiven Studien mit sonografischer Diagnosesicherung vorliegen. Ein Vergleich mit einer prospektiven Studie mit röntgenologischer Diagnosesicherung ist nicht sinnvoll, da ein röntgenologischer Nachweis der HO erst in einem späterem Stadium der HO gelingt.

Bei Beendigung der Rehabilitationsbehandlung wurden bei den 90 Patienten mit HO durchschnittlich 3,5 Einzelläsionen HO je Patient gesichert. Vergleichende Studien umfassen Patientengruppen von 16 bis 57 Patienten. In diesen wurden bei SHT klinisch durchschnittlich 1,8 bis 2,8 Einzelläsionen je Patient festgestellt [14, 22, 24, 61]. Studien bei Querschnittspatienten zeigen mit 1,4 bis 1,6 Einzelläsionen je Patient weniger HO [12, 14, 91]. In der prospektiven röntgenologischen Studie von Sazbon et al., in welche annehmbar auch klinisch nicht relevante HO aufgenommen wurden, konnten 2,9 Einzelläsionen je Patient gesichert werden [78]. Die Patienten dieser Studie wiesen ein bis sechs HO auf. In der vorliegenden Arbeit wurden bei sechs Patienten mehr als sechs Einzelläsionen diagnostiziert, bei einem Patienten wurden elf HO gefunden.

Die in der vorliegenden Arbeit deutlich höhere Anzahl von Einzelläsionen je Patient lässt sich damit erklären, dass auch klinisch nicht relevante HO durch die prospektive und systematische Untersuchung gesichert wurden.

Zur Lokalisation der HO liegen Studien von Patienten nach SHT bei Kindern und Erwachsenen sowie bei traumatischen und nichttraumatischem Querschnittssyndrom vor [14, 24, 27, 40, 58, 61, 72, 93]. Mendelson et al. beschreiben in ihrer Studie auch bei sechs nichttraumatischen Patienten (ICB, Tumor, Malformation, SAB) HO, jedoch keine Lokalisationsangabe [61]. In der größeren Studie von Garland et al. wurden bei Patienten nach SHT 44% der HO an den Hüften, 30% an den Kniegelenken, 27% der HO an den Schultern sowie 26% am Ellenbogen festgestellt [25]. Im Gegensatz dazu wurden von Mendelson et al. beschrieben, dass Hüft-, Knie- und Schultergelenke annähernd gleich häufig betroffen sind. Gerstenbrand et al. stellten HO am häufigsten am Ellenbogen gefolgt von Knie- und Hüftgelenken fest [27]. Eine Studie bei Kindern mit SHT sicherte HO am häufigsten an Hüfte und Knie, geringer an Schulter, Ellenbogen und Nichtgelenk [40]. Bei Querschnittspatienten wurden HO überwiegend am Hüft- und Kniegelenk gefunden [14, 91].

In der vorliegenden Arbeit wurden 49% der HO an den Hüften, gefolgt von 25% der HO an den Kniegelenken und 15% der HO in der Muskulatur des Oberschenkels festgestellt. Die Gelenke und Muskelgruppen der oberen Extremitäten waren nur zu einem geringen Prozentsatz betroffen.

Übereinstimmung besteht mit der Studie von Garland et al., in welcher ebenfalls HO am häufigsten an den Hüftgelenken, gefolgt von den Kniegelenken diagnostiziert wurden.

Als mögliche Ursache der Differenz zu anderen Studien kann angenommen werden, dass HO im Bereich der Hüftgelenke erst bei einer entsprechenden Größe zur Bewegungseinschränkung führen. HO am Schultergelenk entwickeln bereits bei geringer Ausdehnung eine Einschränkung der Gelenkfunktion und können somit bei klinischer Diagnosestellung radiologisch nachgewiesen werden. Studien zur Lokalisation der HO bei Patienten nach Hypoxie oder ICB liegen nicht vor.

Untersuchungen bezüglich der individuellen Ausprägung der Einzelläsionen zeigten, dass in der Patientengruppe nach SHT mit Extremitätenfraktur die häufigsten, in der Gruppe nach ICB die geringste Anzahl der Einzelläsionen festgestellt wurden. Die höhere Anzahl der Einzelläsionen nach SHT mit Extremitätenfraktur gegenüber SHT ohne Extremitätenfraktur könnte durch zusätzliche Weichteilverletzungen beim Akutereignis

bedingt sein, welche anschließend zur HO führen. Über das Vorliegen dieser Verletzungen im Rahmen des Akutereignisses liegen keine Informationen vor.

Wird die individuelle Ausprägung der Einzelläsionen bezüglich des Erkrankungsalters dargestellt, sind die meisten Einzelläsionen in der Altersgruppe der 30 bis 39-jährigen, die wenigsten in der Altersgruppe über das 60. Lebensjahr diagnostiziert worden.

Vergleiche dieser Daten sind nicht möglich, da in der Literatur keine vorliegen.

Ein Vergleich der Bewusstseinslage der Patienten der vorliegenden Arbeit mit vorhandenen Studien bei Patienten mit HO ist nur in wenigen Fällen möglich. In allen bisher durchgeführten Studien befanden sich die Patienten initial im Koma. Sazbon et al. beschrieben bei 50% der Patienten nach SHT eine Besserung während nur 11,7% der Patienten nach Hypoxie oder Enzephalitis eine Besserung aufwiesen [78]. 47,1% dieser Gruppe verblieben im apallischen Syndrom. Sie fanden, dass Patienten im apallischen Syndrom an weniger Gelenken HO ausbildeten. Im Gegensatz dazu stellten Mendelson et al. fest, dass Patienten mit zunehmender Länge des Komas mehr HO aufwiesen (bis sechs Gelenke nach 250 Tagen Koma) [61]. In einer Studie zum Outcome nach initialem Koma bei Kindern nach Hypoxie und SHT arbeiteten Heindl et al. zur Beurteilung der Bewusstseinslage mit der KRS [37]. Die Arbeit enthält jedoch keine genauen Zahlenangaben der KRS. Er stellte ein signifikant besseres Outcome der Patienten nach SHT gegenüber Hypoxie fest.

In der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, dass in der Patientengruppe mit niedrigem KRS-Wert bei Aufnahme im Mittel eine höhere Anzahl von HO bei Aufnahme sowie bei Entlassung festgestellt wurde als bei Patienten mit höherem KRS-Wert und entsprechend besserer Bewusstseinslage.

Die Patientengruppe mit höherem KRS-Wert bei Entlassung bildete im Mittel die geringste Anzahl von Einzelläsionen aus.

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden prospektiven Studie wurden bei 21 Patienten HO gesichert, welche klinisch stumm verliefen. Bei 19 Patienten wurden HO diagnostiziert,

welche nur zu geringen Bewegungseinschränkungen führten. Ob diese HO mit ausschließlich klinischer Untersuchung und anschließender Röntgenkontrolle festgestellt worden wären, kann nicht ausgesagt werden. 50 Patienten (55,6% der Patienten mit HO) wiesen schwere Bewegungseinschränkungen auf, welche die Aktivitäten im Alltag limitierten.

Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Bewegungseinschränkung zeigten bei Aufnahme im Mittel die gleiche Anzahl HO, bei Entlassung die Patienten mit schwerer Bewegungseinschränkung mehr HO.

Literaturangaben, dass HO zur Beeinträchtigung der Mobilität beim Querschnittssyndrom führen, liegen zwischen acht und 33% [12, 14, 50, 89, 891]. Catz et al. stellten in einer Studie bei 18 Querschnittspatienten limitierende Bewegungseinschränkungen durch HO bei 77,8% im Vergleich zu 72% Bewegungsdefizit bei 18 Patienten nach SHT fest [14]. Angaben zur Bewegungseinschränkung existieren noch in der Studie von Garland et al., bei welcher sie 16% der HO (15 von 100 Gelenken) mit Ankylosen beschrieben [24]. Über das Ausmaß der anderen 85 HO der Studie gibt es keine Angaben. Ebinger et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Schwere des SHT Einfluss auf die Größe der HO an den untersuchten Hüftgelenken hat und somit auf die Schwere der Bewegungseinschränkung [20].

Eine Auswertung der AP war nur bei Patienten möglich, welche eine HO ausbildeten. Bei Aufnahme war die AP bei allen Patienten erhöht. Häufig waren gleichzeitig die Leberenzyme oberhalb des Normbereiches. Da die Isoenzyme der AP nicht bestimmt wurden, kann nicht ausgesagt werden, ob die AP-Erhöhung durch die Isoenzyme der Leber- oder Knochen-AP bedingt war. Eine Erhöhung der Knochen-AP wird auch bei Konsolidierungen nach Frakturen, Osteosynthese oder Trepanation festgestellt. Da die Patienten dieser Studie nach SHT oder ICB sich häufig chirurgischen oder neurochirurgischen Operationen unterzogen, kann bei diesen Patienten die AP-Erhöhung im Rahmen der knöchernen Konsolidierung aufgetreten sein.

In der vorliegenden Studie lagen bei Entlassung bei drei Patienten die AP-Werte annähernd im Normbereich. Davon wiesen zwei Patienten schwere, ein Patient keine Bewegungseinschränkungen auf.

Die AP kann als Marker für die Entwicklung von HO genutzt werden. Sie ist jedoch nicht spezifisch für HO. Aus der Erhöhung des AP-Wertes ließ sich nicht auf das Ausmaß der HO und der resultierenden Bewegungseinschränkung schließen.

Eine Auswertung über die Wirksamkeit von NSAR bei der Therapie von HO ist für diese Studie nicht möglich. Die Behandlung erfolgte nicht für alle Patienten, bei denen HO diagnostiziert wurden. Zur Behandlung wurden die Patienten ausgewählt, welche eine große Anzahl von Einzelläsionen aufwiesen, während des Verlaufes sich schwere Bewegungseinschränkungen entwickelten oder klinisch eine ausgeprägte MO auftrat. Es wurden somit nur Patienten behandelt, bei denen schwere HO angenommen wurden.

Die vorliegende Arbeit beschreibt ein unter identischen Bedingungen untersuchtes Kollektiv, welches entsprechend der Standardanforderungen sonografisch auf das Vorliegen von HO untersucht wurde.

Für alle untersuchten Patienten wurden Alter, Geschlecht, Diagnose und Entlassungsstatus dokumentiert.

Frauen erkrankten seltener an den Grunderkrankungen, aber entwickeln mit gleicher Häufigkeit HO. Patienten bis zum 30. Lebensjahr entwickeln in über 50% HO, Patienten über das 60. Lebensjahr nur sehr selten. Patienten nach SHT sind häufiger von HO betroffen als nach ICB oder Hypoxie. Nach zerebralen Insulten wurden keine HO diagnostiziert. Bei persistierend schlechter Bewusstseinslage entwickeln die Patienten häufiger HO.

Eine Screeninguntersuchung zum Auftreten von HO empfiehlt sich deshalb bei Patienten bis zum 40. Lebensjahr, nach SHT, ICB oder Hypoxie bei anhaltender Bewusstseinsstörung unabhängig vom Geschlecht.

Die Screeninguntersuchung wird an den Hüftgelenken empfohlen, da 90% aller Patienten mit HO diese in der Hüftgelenksregion ausbildeten, weiterhin eine Sonographie der Kniegelenke (56,7% der Patienten entwickelten HO in der Kniegelenksregion).

Das früheste Auftreten von HO wurde am 12. 15. und 18. Erkrankungstag festgestellt, deshalb sollte eine sofortige Untersuchung bei Rehabilitationsbeginn sowie während der Akutbehandlung bei längerem intensivmedizinischen Aufenthalt erfolgen.

Als Screeninguntersuchung zur Entwicklung der HO eignet sich die Sonografie.

Die höchste Sensitivität bei der Entwicklung von HO wurde für die Mehrphasenskelettszintigrafie beschrieben. In der Studie von Thomas et al. wird für Ultraschall die gleiche Sensitivität wie für die Szintigrafie festgestellt [95]. Bodley et al. beschrieben für die Sonographie ebenfalls eine hohe Sensitivität [8]. Snoecx et al. nutzten Ultraschall zur Primärdiagnostik der HO als sehr sensitive Methode, kontrollierten die Befunde aber mittels Szintigrafie [89]. In der Frühphase der HO wurden Sonografie und MRT sensitiver als Radiografie von Schulte et al. festgestellt [80].

Die Spezifität der Diagnostik mittels Ultraschalluntersuchung erhöht sich, wenn die Untersuchung wiederholt durchgeführt wird und im Verlauf die typischen Stadien mit den Zonenphänomenen gesichert werden. Snoecx et al. konnten ihre sonografischen Befunde zu 100% in Szintigrafie oder Röntgenaufnahme bestätigen [89].

Auch in der vorliegenden Studie erfolgte bei den ersten 35 Patienten eine röntgenologische Kontrolluntersuchung. Bei 100%-iger Spezifität wurde bei den folgenden Patienten auf die Röntgenkontrolle verzichtet.

Die Sonografie ist wie von Bodley et al. beschrieben, bedside möglich, preiswert, sicher und reproduzierbar [8]. Eine zusätzliche Strahlenbelastung, kann bei Diagnosesicherung durch Sonografie vermieden werden.

Zur Diagnostik der HO bereits auch im Frühstadium eignet sich die Sonografie, da sie eine hohe Sensitivität und bei wiederholten sonografischen Verlaufskontrollen auch eine hohe

Spezifität besitzt. Bei anschließend konsequenter Behandlung der HO mittels NSAR oder Radiatio könnte das Ausmaß der HO und der daraus resultierenden Bewegungseinschränkung reduziert werden, welches in einer weiteren Studie zu belegen wäre.

5. Zusammenfassung

Studien über das Auftreten von HO (Heterotope Ossifikationen) wurden in den vergangenen Jahrzehnten vermehrt veröffentlicht, das Krankheitsbild wurde wissenschaftlich untersucht und entsprechend der unterschiedlichen primären Erkrankungen in genetische, traumatische und neurologische unterteilt.

Am häufigsten untersucht wurde die posttraumatische Form der HO. In der Diagnostik der posttraumatischen HO konnte sich die Sonografie etablieren, neben konventioneller Röntgendiagnostik, Szintigrafie, Computertomografie und Magnetresonanztomografie.

Durch intensivmedizinische Möglichkeiten verbesserten sich die Überlebenschancen von Patienten mit neurologischen bzw. neurotraumatologischen Erkrankungen. In der intensivmedizinischen Primärbehandlung folgenden Rehabilitation wurden verstärkt HO bei neurologischen Grunderkrankungen diagnostiziert. Diese HO erschweren den Rehabilitationsprozess und führen häufig zu schwerwiegenden Funktionseinschränkungen bei den betroffenen Patienten .

Unter diesem Gesichtspunkt macht es Sinn, Patientengruppen mit erhöhtem Risikoprofil für die Ausbildung von HO zu definieren, diese frühzeitig gezielt zu untersuchen und bei Bedarf entsprechende Therapiemaßnahmen einzuleiten.

Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse von Risikoprofilen sowie von Verteilungsmustern bei Patienten mit neurologischen bzw. neurotraumatologischen Erkrankungen für die Ausbildung von HO durch prospektive und systematische sonografische Untersuchung eines größeren Patientenkollektivs.

In der Studie wurden in einem definierten Zeitraum 507 Patienten auf das Vorliegen von HO untersucht. Von diesen konnten bei 90 Patienten (17,8%) HO diagnostiziert werden.

Die erhobenen Daten ergeben ein deutlich erhöhtes Risiko bei Patienten bis zum 40. Lebensjahr, nach Schädel-Hirn-Trauma, Intrazerebraler Blutung oder Hypoxie sowie mit anhaltend schlechter Bewusstseinslage, jedoch unabhängig vom Geschlecht. Bei dieser Patientengruppe lässt die Datenlage klinische und sonografische Screeninguntersuchungen empfehlenswert erscheinen.

Bei den 90 Patienten, bei denen HO letztlich gesichert wurden, lagen diese bei 53 Patienten bereits bei Aufnahme zur Rehabilitation vor, führten jedoch in der Regel noch nicht zu einer erkennbaren funktionellen Beeinträchtigung. Insgesamt wurden 312 Einzelläsionen diagnostiziert (minimal eine Läsion, maximal elf Einzelläsionen pro Patient). Betroffen war am häufigsten die Hüftgelenksregion (49,0%) sowie die Kniegelenksregion (24,7%). Läsionen an den oberen Extremitäten wurden selten beobachtet. Die höchste durchschnittliche Anzahl von Einzelläsionen bildete die Patientengruppe nach Schädel-Hirn-Trauma mit Extremitätenfrakturen aus.

Diejenigen Patienten mit mehr als vier Einzelläsionen erlitten häufiger schwere Bewegungseinschränkungen. Durch die prospektive und systematische sonografische Evaluation wurden bei 19 Patienten HO diagnostiziert, welche klinisch stumm verliefen und zu keinem Zeitpunkt zu einer Bewegungseinschränkung führten.

Zur Screeninguntersuchung kann aufgrund der vorliegenden Arbeit die Hüft- und Kniegelenksregion empfohlen werden, da HO am häufigsten in diesen Lokalisationen gesichert wurden.

Als Screeninguntersuchung eignet sich die Sonografie, da bei dieser Untersuchungsmethode eine hohe Sensitivität für den Nachweis von Weichteilossifikationen besteht, eine hohe Spezifität wird durch Kontrolluntersuchungen mit dem Nachweis der verschiedenen sonografischen Stadien erreicht. Weitere Vorteile der Sonografie bestehen in der einfachen Durchführungsmöglichkeit am Patientenbett, die Methode ist nicht kostenintensiv und jederzeit reproduzierbar. In den bisherigen Studien erfolgte die Diagnostik überwiegend mittels konventioneller Röntgendiagnostik. Durch die Diagnosesicherung mit Ultraschall wird eine zusätzliche Strahlenbelastung vermieden.

Nach sonografischer Diagnosesicherung wird eine konsequente Therapie mit nicht steroidalen Antirheumatika empfohlen; der Effekt einer Strahlentherapie, deren Nutzen in der Sekundärprophylaxe von HO belegt ist, ist in diesem Kontext noch nicht untersucht. Weitere Studien sind notwendig, um die Wirksamkeit von nicht steroidalen Antirheumatika bei Patienten mit HO bei neurologischen Erkrankungen nach frühzeitiger Diagnosesicherung zu belegen.

6. Literaturverzeichnis

1. Ackerman VL: Extra- osseous localized non neoplastic bone and cartilage formation (so-called myositis ossificans). *J Bone Joint Surg* 40A: 279-298 (1958)
2. Ackman JB, Rosenthal DI: Generalized periarticular myostits ossificans as a complication of pharmacologically induced paralysis. *Skeletal Radiol* 24: 395-397 (1995)
3. Argyropoulou MI, Konstandi E, Kosta P, Zikou AK, Kastani D, Galiatsou E, Kitsakos A, Nakos G: Heterotopic ossification of the knee joint in intensive care unit patients: early diagnosis with magnetic resonance imaging. *Crit Care* 10: 152 (2006)
4. Balboni TA, Gobezie R, Mamon HJ: Heterotopic ossification: Pathophysiology, clinical features, and the role of radiotherapie for prophylaxis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1289-1299 (2006)
5. Banovac K, Sherman AL, Estores IM, Banovac F: Prevention and treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 27: 376-382 (2004)
6. Banovac K, Williams JM, Patrick LD, Haniff YM: Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethazin. *Spinal Cord* 39: 370-374 (2001)
7. Blokhuis TJ, Frölke JP: Is Radiation Superior to Indomethacin to Prevent Heterotopic Ossification in Acetabular Fractures?: A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res* 467: 526-530 (2009)
8. Bodley R, Jamous A, Short D: Ultrasound in the early diagnosis of heterotopic ossification in patients with spinal injuries. *Paraplegia* 31: 500-506 (1993)
9. Boesen MI, Koenig MJ, Bliddal H, Torp-Pedersen S: Intra-tendinous ossification with concomitant tendonitis and bursitis-ultrasound grey-scale and colour Doppler findings. *Ultraschall Med* 27: 380-383 (2006)

10. Bosse A: Klinik, Differentialdiagnose und Histogenese der heterotopen Ossifikation. In: Denk H, Dhom G, Dietel M, Eder M, Fischer R, Heitz PU, Höfler H, Holzner H, Katenkamp D, Lennert K, Seifert G (Hrsg) Veröffentlichungen aus der Pathologie, Bd 146, 1. Aufl, Gustav Fischer, Stuttgart Jena Lübeck, S. 3-29 (1997)
11. Brooker AE, Bowerman JW, Robinson RA, Riley LA: Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and method of ossification. *J Bone Joint Surg* 55: 1629-1632 (1973)
12. Buck M: Periartikuläre Ossifikationen. In: Buck M, Beckers D (Hrsg) Rehabilitation bei Querschnittslähmung. 1. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 82-88 (1992)
13. Cassar-Pullicino VN, McClelland M, Badwan DA, McCall IW, Pringle RG, el Masry W: Sonographic diagnosis of heterotopic bone formation in spinal injury patients. *Paraplegia* 31: 40-50 (1993)
14. Catz A, Snir D, Groswasser Z, Mendelson L, Solzi P: Is the appearance of periarticular new bone formation related to local neurological disability? *Paraplegia* 30: 361-365 (1992)
15. Clements NC Jr, Camilli AE: Heterotopic ossification complicating critical illness. *Chest* 104: 1526-1528 (1993)
16. Cornes PG, Shahidi M, Glees JP: Heterotopic bone formation: irradiation of high risk patients. *Br J Radiol* 75: 448-452 (2002)
17. Damanski M: Heterotopic ossification in paraplegia. A clinical study. *J Bone JT Surg* 43: 286-299 (1961)
18. Daud O, Sett P, Burr RG, Silver JR: The relationship of heterotopic ossification to passive movements in paraplegic patients. *Disability and Rehabilitation* 15: 114-118 (1993)
19. Dejerine M, Ceillier A, Dejerine Y: Para-osteo-arthropathies des paraplegiques par lesions medullaires. *Rev Neurol* 34: 399-407 (1919)
20. Ebinger T, Roesch M, Kiefer H, Kinzl L, Schulte M: Influence of etiology in heterotopic bone formation of the hip. *J Trauma* 48: 1058-1062 (2000)

21. Estrores IM, Harrington A, Banovac K: C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 27: 434-437 (2004)
22. Flin C, Curalucci H, Duvocelle A, Viton JM: Heterotopic ossification and brain injury. *Ann Readapt Med Phys* 45: 517-520 (2002)
23. Fornage BD, Eftekhari F: Sonographic diagnosis of myositis ossificans. *J Ultrasuond Med* 8: 463-466 (1989)
24. Garland DE, Blum CE, Waters RL: Periarticular heterotopic ossification in head-injured adults. *J Bone Joint Surg* 62-A: 1143-1146 (1980)
25. Garland DE, Hanscom DA, Keenan MA, Smith C, Moore D: Resection of heterotopic ossification in the adults with head trauma. *J Bone Joint Surg* 67: 1261-1269 (1985)
26. Gerber TA: Pathologie der einzelnen Strukturen. In: Gerber TA, Prim J, Michel BA (Hrsg) *Sonographie des Bewegungsapparates*, 1. Aufl, Thieme, Stuttgart New York, S. 26-49 (2000)
27. Gerstenbrand F, Liebe Kreuzner M, Bruha W: Periartikuläre Ossifikationen beim traumatischen apallischen Syndrom. *Arch Orthop Unfall-Chir* 67: 173-186 (1970)
28. Gibson CJ, Poduri KR: Heterotopic ossifikation as a complication of toxic epidermal necrolysis. *Arch Phys Med Rehabil* 78: 774-776 (1997)
29. Gindele A, Schwamborn D, Tsironis K, Benz-Bohm G: Myositis ossificans traumatica in young children: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Radiol* 30: 451-459 (2000)
30. Goodman TA, Merkel PA, Perlmutter G, Doyle MK, Kraner SM, Pölisson RP: Heterotopic ossification in the setting of neuromuscular blockade. *Arthritis Rheum* 40: 1619-1627 (1997)
31. Graf R, Schuler P: Hüftgelenk. In: Graf R, Schuler P (Hrsg) *Sonographie am Stütz- und Bewegungsapparat bei Erwachsenen und Kindern*, 2. Aufl, Chapman und Hall, London Glasgow Weinheim, S. 141-238 (1995)

32. Grechenig W, Fellingner M, Passler J, Clement HG: Stellenwert der Sonographie in der Diagnostik posttraumatischer heterotoper Ossifikationen. *Biomed Technik* 41: 273-277 (1996)
33. Gunal I, Hazer B, Seber S, Gokturk E, Turgut A, Kose N: Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement: a prospective comparison of indomethacin and salmon calcitonin in 60 patients. *Acta Orthop Scand* 72: 467-469 (2001)
34. Guo Y, Collaco CR, Bruera E: Heterotopic ossification in critical illness and cancer a report of 2 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 83: 855-859 (2002)
35. Hajek VE: Heterotopic ossification in hemiplegia following stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 68: 313-314 (1987)
36. Harland U, Sattler H: Schulter, Ellenbogen. In: Harland U, Sattler H (Hrsg) *Ultraschallfibel Orthopädie, Traumatologie, Rheumatologie*. 2. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, S.45-110 (1999)
37. Heindl UT, Laub MC: Outcome of persistent vegetative state following hypoxic or traumatic brain injury in children and adolescents. *Neuropediatrics* 27: 94-100 (1996)
38. Hewitt MS, Garland DE, Ayyoub Z: Heterotopic ossification complicating prolonged intubation: case report and review of the literature. *J Spinal Cord Med* 25: 46-49 (2002)
39. Hinzmann J, Kupatz P: Standardebenen der Sonographie des Bewegungsapparates. *Hippokrates, Stuttgart*, S. 9-107 (1992)
40. Hurvitz EA, Mandac BR, Davidoff G, Johnson JH, Nelson VS: Risk factors for heterotopic ossification in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 73: 459-462 (1992)
41. Ippolito E, Formisano R, Caterini R, Farsetti P, Penta F: Operative treatment of heterotopic hip ossification in patients with coma after brain injury. *Clin Orthop* 365: 130-138 (1999)

42. Jacobs JW, De Sonnaville PB, Hulsmans HM, van Rinsum AC, Bijlsma JW: Polyarticular heterotopic ossification complicating critical illness. *Rheumatology* 38: 1145-1149 (1999)
43. Johns JS, Cifu DX, Keyser-Marcus L, Jolles PR, Fratkin MJ: Impact of clinically significant heterotopic ossification on functional outcome after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 14: 269-276 (1999)
44. Johnson JTH: Atypical myositis ossificans. *J Bone Joint Surg* 31A: 188-194 (1957)
45. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kittermann JA, Groppe J, Shore EM: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22: 191-205 (2008)
46. Karapinar H, Yagdi S: A case of myositis ossificans as a complication of tetanus treat by surgical excision. *Acta Orthop Belg* 69: 285-288 (2003)
47. Kawai M, Bessho K, Maruyama H, Miyazaki J, Yamamoto T: Human BMP-2 gene transfer using transcutaneous in vivo elektroporation induced both intramembranous and endochondral ossification. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 287: 1264-1271 (2005)
48. Kerdoncuff V, Sauleau P, Petrilli S, Durufle A, Ben Beroukh K, Briss K, Gallien P: Heterotopic ossificatin in Guillian–Barre-syndrome. *Ann Readapt Med Phys* 45: 198-203 (2002)
49. Kluger G, Kochs A, Holthausen H: Heterotopic ossification in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 15: 406-413 (2000)
50. Knudsen L, Lundberg D, Ericsson G: Myositis ossificans circumscripta in para/tetra-plegics. *Scand J Rheumatol* 11: 27-31 (1982)
51. Kramer FL, Kurtz AB, Rubin C, Goldberg BB: Ultrasound appearance of myositis ossificans. *Skeletal Radiol* 10: 19-20 (1979)
52. Van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ: Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord* 40: 313-326 (2002)
53. Lane JE, Dean RJ, Foulkes GD, Chandler PW: Idiopathic heterotopic ossification in the intensive care setting. *Postgrad Med J* 78: 494-495 (2002)

54. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB: Pelvic heterotopic ossification: MR imaging characteristics. *Radiology* 222: 189-195 (2002)
55. Liu K, Tripp S, Layfield LJ: Heterotopic ossification: review of histologic findings and tissue distribution in a 10-years experience. *Pathol Res Pract* 203: 633-640 (2007)
56. Love DA, Lietman SA: The effect of osteogenic protein-1 dosing regimen on ectopic bone formation. *Clin Orthop Relat Res* 423: 264-267 (2004)
57. Luu HH, Song WX, Manning D, Luo J, Deng ZL, Sharff KA, Montag AG, Haydon RC, He TC: Distinct roles of bone morphogenetic proteins in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 25: 665-677 (2007)
58. Mahmud HR, Rumpf P, Sailer R, Ulrich B: Myositis ossificans following head injury. *Langenbecks Arch Chir* 346: 265-271 (1978)
59. Masur H: Symptomorientierte Skalen und Scores. In: Masur H (Hrsg) *Skalen und Scores in der Neurologie*, 1. Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 115-117 (1995)
60. Meiners T: Funktionsverbessernde Operationen. In: Welter FL, Schönle PW (Hrsg) *Neurologische Rehabilitation*, 1.Aufl, Gustav Fischer, Stuttgart Jena Lübeck, S. 252-253 (1997)
61. Mendelson L, Grosswasser Z, Najenson T, Sandbank U, Solzi P: Periarticular new bone formation in patients suffering from severe head injuries. *Scand J Rehab Med* 7: 141-145 (1975)
62. Mital MA, Garber JE, Stinson JT: Ectopic bone formation in children and adolescents with head injuries: its management. *J Pediatr Orthop* 7:: 83-90 (1987)
63. Moore TJ: Functional outcome following surgical excision of heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury. *J Orthop Trauma* 7: 11-14 (1993)
64. Naraghi FF, DeCoster TA, Moneim MS, Miller RA, Rivero D: Heterotopic ossification. *Orthopedics* 19: 145-151 (1996)

65. Nassabi H, Raff T, Germann G: Manifestation of multifocal heterotopic ossifications with unusual locations as a complication after severe burn injury. *Burns* 22: 500-503 (1996)
66. Oertel S, Schneider U, Keel M, Lütolf UM, Bosshard G: Prophylaxe heterotoper Ossifikationen bei sedierten Patienten nach Polytrauma. *Medizinische und ethische Aspekte. Strahlenther Onkol.* 184: 212-7 (2008)
67. de Palma L, Rapali S, Paladini P, Ventura A: Elbow heterotopic ossification in head-trauma patients: diagnosis and treatment. *Orthopedics* 25: 665-668 (2002)
68. Pape HC, Lehmann U, van Griensven M, Gansslen A, von Glinski S, Krettek C: Heterotopic ossifications in patients after severe blunt trauma with and without head trauma: incidence and pattern of distribution. *J Orthop Trauma* 15: 229-237 (2001)
69. Peck RJ, Metreweli C: Early myositis ossificans: a new echographic sign. *Clin Radiol* 39: 586-588 (1988)
70. Peylan J, Goldberg I, Retter J, Yosipovitch Z: Articular ossification after malignant neuroleptosis. A case of schizophrenia treated with phenothiazines. *Acta Orthop Scand* 58: 284-286 (1987)
71. Rieger H, Pennig D, Grünert J, Brug E: Heterotopie Ossifikationen aus unfallchirurgischer Sicht. *Unfallchirurg* 94: 144-152 (1991)
72. Rogers RC: Heterotopic calcification in severe head injury: a preventive programme. *Brain Injury* 2: 169-173 (1988)
73. Romano CL, Duci D, Romano D, Mazza M, Meani E: Celecoxib versus indomethacin in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 19: 14-18 (2004)
74. Roy C, Challan-Belval P: Myosite ossifiante non traumatique. Aspects échographique et scanographique. *J Radiol* 66: 473-475 (1985)
75. Saito A, Suzuki Y, Ogata S, Ohtsuki C, Tanihara M: Prolonged ectopic calcification induced by BMP-2-derived synthetic peptide. *J Biomed Mater Res A* 70: 115-121 (2004)

76. Sarafis KA, Karatzas GD, Yotis CL: Ankylosed hips caused by heterotopic ossification after traumatic brain injury: a difficult problem. *J Trauma* 46: 104-109 (1999)
77. Sautter-Bihl ML, Liebermeister E, Nanassy A: Radiotherapy as a local treatment option for heterotopic ossifications in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 38, 33-36 (2000)
78. Sazbon L, Najenson T, Tartakovsky M, Becker E, Grosswasser Z: Widespread periarticular new-bone formation in long-term comatose patients. *J Bone Joint Surg* 63: 120-125 (1981)
79. Schafer SJ, Schafer LO, Anglen JO, Childers M: Heterotopic ossification in rehabilitation patients who have had internal fixation of an acetabular fracture. *J Rehabil Res Dev* 37: 389-393 (2000)
80. Schulte M, Mutschler W, Reiche W, Hartwig E : Diagnostik und Spontanverlauf der nichttraumatischen umschriebenen Myositis ossificans. *Unfallchirurg* 98: 576-579 (1995)
81. Schulze M, Lobenhoffer HP: Heterotope Ossifikationen an 5 großen Körpergelenken nach 105 Tagen Intensivtherapie mit 72 Tagen Beatmung. *Unfallchirurg* 100: 839-844 (1997)
82. Seibel MJ: Laborchemische Diagnostik des Knochenstoffwechsels. In: Seibel MJ, Stracke H (Hrsg) *Metabolische Osteopathien*, 1. Auflage Schattauer, Stuttgart, S. 104-142 (1997)
83. Sell S, Schleh T: C-reactive protein as an early indicator of the formation of heterotopic ossification after total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg* 119: 205-207 (1999)
84. Shore EM, Xu M, Feldmann GJ, Fenstermacher DA, Cho TJ, Choi ICH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS: A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 38: 525-27 (2006)

85. Shore EM, Kaplan FS: Insights from a rare genetic disorder of extra-skeletal bone formation, fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone* 43: 427-33 (2008)
86. Siemers F, Lohmeyer JA, Machens HG, Eisenbeiss W, Mailänder P: Heterotope Ossifikationen- eine schwerwiegende Komplikation bei ausgedehnten Brandverletzungen. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 39: 360-63 (2007)
87. Sigh RS, Craig MC, Katholi CR, Jackson AB, Mountz JM: The predictive value of creatine phosphokinase and alkaline phosphatase in indication of heterotopic ossification in patients after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 84: 1584-1588 (2003)
88. Simonsen LL, Sonne-Holm S, Krashennikoff M, Engberg AW: Symptomatic heterotopic ossification after very severe traumatic brain injury in 114 patients; Incidence and risk factors. *Injury* 38: 1146-1150 (2007)
89. Snoecx M, De Muynck M, Van Laere M: Association between muscle trauma and heterotopic ossification in spinal cord injured patients: reflections on their causal relationship and the diagnostic value of ultrasonography. *Paraplegia* 33: 464-468 (1995)
90. Stockhammer G, Reindl H, Saltuari L, Spögler F, Benedetto K, Kadlez R, Frischhut B: Die periartikulären Verkalkungen bei Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma - der natürliche Verlauf und Behandlungskonzepte. *Orthopädie* 21: 346-352 (1992)
91. Subbarao JV, Garrison SJ: Heterotopic ossification: diagnosis and management current concepts and controversies. *J Spinal Cord Med* 22: 273-283 (1999)
92. Sugita A, Hashimoto J, Maeda A, Kobayashi J, Hirao M, Masuhara K, Yoneda M, Yoshikawa H: Heterotopic ossification in bilateral knee and hip joints after long-term sedation. *J Bone Miner Metab* 23: 329-332 (2005)
93. Taly AB, Nair KP, Jayakumar PN, Ravishankar D, Kalaivani PL, Indiradevi B, Murali T: Neurogenic heterotopic ossification: a diagnostic and therapeutic challenge in neurorehabilitation. *Neurol India* 49: 37-40 (2001)
94. Taly AB, Nair KP, Veerendra Kumar M, Jayakumar PN, Vasudev MK, Ravishankar D, Kalaivani PL, Padankatty BS, Murali T: Heterotopic ossification in non- traumatic myelopathies. *Spinal Cord* 37: 47-49 (1999)

95. Thomas EA, Cassar-Pullicino VN, McCall IW: The role of Ultrasound in the early diagnosis and management of heterotopic bone formation. *Clin Radiol* 43: 190-196 (1991)
96. Tsailas PG, Babis GC, Nikolopoulos K, Soucacos PN, Korres DS: The effectiveness of two COX-2 inhibitors in the prophylaxis against heterotopic new bone formation: an experimental study in rabbits. *J Surg Res* 151: 108-114 (2009)
97. Tsur A, Sazbon L, Lotem M: Relationship between muscular tone, movement and periarticular new bone formation in postcoma-unaware (PC-U) patients. *Brain Inj* 10: 259-262 (1996)
98. Ule G, Döhner W, Bues E: Ausgedehnte Hemisphärenmarkschädigung nach gedecktem Hirntrauma mit apallischem Syndrom und partieller Spätrehabilitation. *Arch Psychiat* 202: 155-179 (1961)
99. Welter FL: Frühe Phasen der Neurologischen Rehabilitation: Differentielle Schweregradbeurteilung bei Patienten in der Phase B und C. In: Welter FL, Schönle PW (Hrsg) *Neurologische Rehabilitation*, 1. Aufl, Gustav Fischer, Stuttgart Jena Lübeck, S. 330-334 (1997)
100. Wick L, Berger M, Knecht H, Glucker T, Ledermann HP: Magnetic resonance signal alterations in the acute onset of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Eur Radiol* 15: 1867-1875 (2005)
101. Wildburger R, Schweighofer F, Passler JM, Hofer HP: Heterotope Ossifikationen bei einem Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma. *Zent bl Chir* 117: 515-519 (1992)
102. Wildburger R, Zarkovic N, Leb G, Borovic S, Zarkovic K, Tatzber F: post-traumatic changes in insulin-like growth factor type 1 and growth hormone in patients with bone fractures and traumatic brain injury. *Wien Klin Wochenschr* 113: 119-126 (2001)
103. Wildburger R, Zarkovic N, Tonkovic G, Skoric T, Frech S, Hartleb M, Loncaric I, Zarkovic K: Post-traumatic hormonal disturbances: prolactin as a link between head injury and enhanced osteogenesis. *J Endocrinol Invest* 21: 78-86 (1998)

104. Wilkinson JM, Stockley I, Hamer AJ, Barrington NA, Eastell R: Biochemical markers of bone turnover and development of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 21: 529-534 (2003)
105. Wittenberg RH, Peschke U, Botel U: Heterotopic ossification after spinal cord injury. Epidemiology and risk factors. *J Bone Joint Surg* 74: 215-218 (1992)
106. Zeilig G, Weingarden HP, Levy R, Peer I, Ohry A, Blumen N: Heterotopic ossification in Guillian-Barre syndrome: incidence and effects on functional outcome with long-term follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 87: 92-95 (2006)
107. Zynnurodlu M, Kaymak Karatap G, Sepycy V: Heterotopic ossification due to neuromuscular blocking agent in adult respiratory distress syndrome. A case report. *Eur J Phys Rehabil Med* 44: 81-85 (2008)

Danksagung

Danken möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. F. Gebhard sowie Herrn Prof. Dr. med. L. Kinzl für die Möglichkeit, an deren Klinik die Arbeit zu schreiben.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Schultheiß sowie Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Schulte möchte ich für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

Ein besonderer Dank an Herrn Dr. med. T. Schulze für die Durchführung der umfangreichen sonografischen Untersuchungen und Anregungen während der Erstellung der Arbeit.

Frau Dr. med. U. Schüwer sowie den ärztlichen Kollegen der HELIOS Klinik Schloß Pulsnitz möchte ich für die Unterstützung und Ermutigung zur Fertigstellung der Arbeit danken.

Selbstverständlich möchte ich mich bei meiner gesamten Familie für die seelische Unterstützung und Geduld während der Zeit der Fertigstellung der Arbeit herzlichst bedanken.