

Diplomarbeit

**Schwere, nekrotisierende Weichteilinfekte. Prognostische
Verlaufsparemeter in einer retrospektiven 10-Jahres-Analyse.**

eingereicht von

Michael Schalk

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Thorax- und hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Freyja-Maria Smolle-Juettner

Graz, am 20.04.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.04.1015

Michael Schalk eh

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau Univ. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Freyja-Maria Smolle-Jüttner für die tolle Betreuung beim Schreiben dieser Diplomarbeit bedanken. Ich habe mich stets auf ihre Ratschläge und Hilfestellung verlassen können.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, die mich während des Studiums jederzeit unterstützt haben.

Vielen Dank!

Zusammenfassung

Hintergrund: Schwere, nekrotisierende Weichteilinfektionen gehen nach wie vor mit einer hohen Mortalität für die betroffenen Personen einher. In Studien konnten Sterblichkeitsraten von 6-76% für nekrotisierende Weichteilinfektionen gezeigt werden. Klarheit über einzelne prognosebestimmende Parameter besteht bis dato nur unzureichend. Ziel dieser Arbeit war es, Faktoren zu identifizieren, die im Wesentlichen klinischen Verlauf und Sterblichkeit dieser Erkrankungen beeinflussen. **Methoden:** In dieser retrospektiven Studie wurden die Akten von Patienten/ Patientinnen mit schweren, nekrotisierenden Weichteilinfektionen (NWI), welche zwischen Mitte 2000 bis Mitte 2010 an der klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz behandelt wurden, evaluiert. Insgesamt wurden 106 Patienten/ Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Erhobene anamnestische, physikalische, laborchemische, histologische und mikrobiologische Parameter wurden anschließend mittels SPSS ausgewertet. Eine Gruppeneinteilung in „Überlebende“ und „Verstorbene“ wurde vorgenommen. **Ergebnisse:** Von insgesamt 106 Patienten/ Patientinnen waren 78 (74%) männlich und 28 (26%) weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 55,2 Jahren. Die Gesamtmortalität unseres Patientenkollektivs/ Patientinnenkollektivs betrug 22%, die für Gasbrand 13,1%, für Fournier-Gangrän 18,2% und für nekrotisierende Faszitis 24,5%. An einer nekrotisierenden Weichteilinfektion unbestimmten Typs verstarben 2 von 4 Patienten/ Patientinnen (50%). Hinsichtlich Entität, Anzahl an Amputationen, und Anzahl an Nekroektomien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen („Überlebende“; „Verstorbene“) nachgewiesen werden. Verstorbene Patienten/ Patientinnen zeigten im Vergleich zu überlebenden Patienten/ Patientinnen folgende statistisch signifikante Veränderungen: höheres Alter ($p < 0,001$), mehr Komorbiditäten ($p = 0,007$), häufiger Risikofaktoren ($p = 0,023$), weniger stationäre Tage ($p < 0,001$), höherer SAPS II ($p = 0,010$), höhere Körpertemperatur C° $p = 0,013-0,017$; höhere Werte von CRP $p = 0,002-0,021$; Kreatinin mg/dl $p < 0,001$; Leukozyten /nl $p = 0,001-0,048$; Neutrophilie % $p < 0,001$; Serumnatrium mmol/l $p = 0,003-0,043$; Serumkalium mmol/l $p < 0,001$), häufiger multifokale Lokalisation ($p = 0,019$) und häufiger Komplikationen ($p < 0,001-0,004$). Die Anzahl an HBO Zyklen in der Gruppe „Verstorbene“ war deutlich geringer ($p = 0,023$) als in der Gruppe „Überlebende“.

Diskussion: Für das Auftreten bzw. den klinischen Verlauf von nekrotisierenden Weichteilinfektionen konnten in dieser Studie einzelne prognosebestimmende Parameter identifiziert werden. Signifikanz lag für patientenspezifische/ patientinnenspezifische Parameter wie Geschlecht, Alter, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, und für krankheitsspezifische Parameter wie Komplikationen und Lokalisation, und für therapiespezifische Parameter wie HBO-Zyklen vor.

Abstract

Background: Severe necrotizing soft-tissue infections still carry a high mortality rate ranging from 6-76%. There are still no clear-cut parameters that may be linked to prognosis. Aim of this study was to identify factors influencing clinical course and mortality of these diseases. **Methods:** In this retrospective analysis we evaluated the records from patients with severe necrotizing soft-infections, who were treated between 2000 and 2010 at the Department of Thoracic and Hyperbaric Surgery of the Medical University of Graz. 106 patients were included into the study. Collected anamnestic, physical, laboratory, histological and microbiological parameters were subsequently analyzed with the help of SPSS, comparing „Survivors“ and „Non-Survivors“.

Results: Out of the 106 patients, 78 (74%) were male and 28 (26%) were female. The mean age was 55,2 years. The overall mortality rate was 22%, the one for gas-gangrene 13,1%, for Fournier-gangrene 18,2% and for necrotizing fasciitis 24,5%. 2 out of 4 patients with a necrotizing soft-tissue infection of undefined type died (50%). We were unable to prove any statistically significant difference between Survivors, Non-Survivors for entity of infection, number of amputation and necrosectomy. Deceased patients in comparison to surviving patients showed the following statistically significant differences: Higher age ($p < 0,001$), more comorbidities ($p = 0,007$), higher incidence of risk factors ($p = 0,023$), fewer days on ward ($p < 0,001$), higher SAPS II ($p = 0,010$), higher body temperature C° $p = 0,013-0,017$, higher CRP $p = 0,002-0,021$, creatinin mg/dl $p < 0,001$, leukocytes /nl $p = 0,001-0,048$, neutrophilia % $p < 0,001$, serum sodium mmol/l $p = 0,003-0,043$ and serum potassium mmol/l $p < 0,001$), multifocal localization ($p = 0,019$) und frequency of complications ($p < 0,001-0,004$). Furthermore the number of HBO cycles was significantly lower in the non-surviving-group than in the surviving-group ($p = 0,023$). **Discussion:** For necrotizing soft-tissue infections we could identify individual prognosis-determining parameters. Statistical significance was found for patient-specific parameters like gender, age, risk factors, comorbidities, for disease-specific parameters like complications and localization, and for therapy-specific parameters such as HBO cycles.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Inhaltsverzeichnis	6
Abkürzungen und Glossar	8
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
1 Einleitung	13
1.1 Haut-Weichteilinfektionen	14
1.1.1 Allgemeines.....	14
1.2 Nekrotisierende Weichteilinfektionen (NWI)	16
1.2.1 Definition.....	16
1.2.2 Klassifikation.....	17
1.2.3 Ätiologie.....	18
1.2.4 Pathogenese.....	21
1.2.5 Mikrobiologie.....	23
1.2.6 Klinisches Erscheinungsbild.....	28
1.2.6.1 Nekrotisierende Faszitis Typ-1 (Synergistische Gangrän/Fournier-Gangrän).....	29
1.2.6.2 Nekrotisierende Faszitis Typ-2 (nekrotisierende Streptokokken-Faszitis).....	33
1.2.6.3 Nekrotisierende Faszitis-Typ-3.....	35
1.2.6.4 Streptokokkenmyositis.....	36
1.2.6.5 Clostridiale Myonekrose (Gasbrand).....	38
1.2.6.6 Toxisches Schocksyndrom.....	41
1.2.6.7 Andere NWI.....	44
1.2.7 Diagnostik.....	46
1.2.7.1 Labor.....	48
1.2.7.2 Bildgebende Verfahren.....	52
1.2.7.2.1 Röntgen.....	52
1.2.7.2.2 Sonografie.....	54
1.2.7.2.3 Computertomografie (CT).....	56
1.2.7.2.4 Magnetresonanztomografie (MRT).....	58
1.2.7.3 Mikrobiologie.....	60
1.2.7.4 Histologie.....	61
1.2.8 Therapie.....	62
1.2.8.1 Chirurgische Intervention.....	63
1.2.8.2 Antibiotikatherapie.....	66
1.2.8.3 Intensivtherapeutische Maßnahmen.....	68
1.2.8.4 Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO).....	69
1.2.8.5 Intravenöse Immunglobulin-Therapie.....	71
2 Material und Methoden	73
3 ERGEBNISSE	76
3.1 Allgemeine Ergebnisse	76
3.1.1 Krankheitsspezifische Ergebnisse.....	76
3.1.1.1 Entitäten.....	76
3.1.1.2 Risikofaktoren und Begleiterkrankungen.....	77
3.1.1.3 Lokalisation.....	78

3.1.1.4	Mikrobiologie.....	79
3.1.1.5	Laborwerte, Messwerte.....	80
3.1.1.6	Komplikationen.....	82
3.1.2	Therapiespezifische Ergebnisse.....	82
3.1.2.1	Antibiotikatherapie.....	82
3.1.2.2	Nekrosektomie, Amputation, HBO.....	84
3.1.2.3	Verweildauer im Krankenhaus.....	84
3.1.3	Outcome.....	85
3.2	„Spezielle Ergebnisse“ - Prognostische Verlaufparameter.....	86
4	Diskussion.....	90
5	Literaturverzeichnis.....	97
6	Anhang.....	104

Abkürzungen und Glossar

Abb.	Abbildung
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ATP	Adenosintriphosphat
α	Alpha
bzw.	beziehungsweise
β	Beta
°C	Grad Celsius
CD4	cluster of differentiation 4
CK-(MM)	Creatinkinase (Skelettmuskeltyp)
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
C. perfringens	Clostridium perfringens
CRP	C-reaktives Protein
cSSTI	complicated soft-tissue infections
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DNase	Desoxyribonuklease
EBA	Erstversorgung, Beobachtung, Aufnahme
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
etc.	und so weiter
evt.	eventuell
FDA	Food and Drug Administration
FGSI	Fournier's Gangrene Severity Index
g	Gramm
GAS	Gruppe-A-Streptokokken
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenfalls

HBO	Hyperbaric Oxygenation
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humae Immundifizienz-Virus
HWI	Haut-Weichteilerkrankung
ICU	Intensive Care Unit
IFN- γ	Interferon Gamma
IU	International Unit
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
kPa	Kilopascal
LKH	Landeskrankenhaus
NF	nekrotisierende Fasziiitis
NPW	negativer prädiktiver Wert
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
NWI	nekrotisierende Weichteilinfektion
MEDOCS®	medical and nursing documentation network of Styria
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
MUG	Medizinische Universität Graz
μ l	Mikroliter
ng	Nanogramm
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
p	Druck
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPW	positiver prädiktiver Wert
PSE	pyrogenic streptococcal exotoxin

RR	Riva-Rocci
S. aureus	Staphylococcus aureus
s.o.	siehe oben
Spe(A-C)	streptococcal pyrogenic exotoxin A-C
S. pyogenes	Streptococcus pyogenes
spp.	Ordnung verschiedener Spezies
STSS	streptococcal toxic shock syndrome
Tab.	Tabelle
TNF α	Tumornekrosefaktor Alpha
TSS	toxisches Schocksyndrom
TSST-1	toxic shock syndrome toxin 1
uvm.	und vieles mehr
v	Volumen
v.a.	vor allem
v.Chr.	vor Christus
z.B	zum Beispiel
ZVK	Zentralvenenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pathogenese	21
Abb. 2: Nekrotisierende Faszitis Typ-1	30
Abb. 3: Fournier-Gangrän	32
Abb. 4: Nekrotisierende Faszitis Typ-2	34
Abb. 5: Streptokokkenmyositis	37
Abb. 6: Clostridiale Myonekrose	40
Abb. 7: Toxisches Schocksyndrom	43
Abb. 8: Röntgenaufnahme.....	53
Abb. 9: Sonografische Darstellung	55
Abb. 10: CT.....	57
Abb. 11: MRT.	59
Abb. 12: Therapeutischer Algorithmus	62
Abb. 13: Hyperbare Kammer LKH Graz	70
Abb. 14: Studienablauf.....	75
Abb. 15: Geschlechterverteilung.....	76
Abb. 16: Verteilung Entitäten	77
Abb. 17: Aufenthaltsdauer	85
Abb. 18: Mortalität.....	85

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der nekrotisierenden Weichteilinfektionen	18
Tab. 2: Staphylokokken.....	26
Tab. 3: Gruppe-A-Streptokokken.....	26
Tab. 4: Clostridien.....	27
Tab. 5: Diagnosekriterien nach Fisher	29
Tab. 6: LRINEC-Score.....	50
Tab. 7: Antibiotikadosierung.....	67
Tab. 8: Studienparameter	74
Tab. 9: Risikofaktoren.....	77
Tab. 10: Begleiterkrankungen	78
Tab. 11: Lokalisation.....	79
Tab. 12: Mikrobiologie	80
Tab. 13: Laborchemische Parameter	81
Tab. 14: Häufigkeit der Komplikationen	82
Tab. 15: Häufigkeit der Antibiotika	83
Tab. 16: Häufigkeit therapeutischer Interventionen.....	84
Tab. 17: Spezielle Ergebnisse	86

1 Einleitung

Schwere, nekrotisierende Haut- und Weichteilinfektionen sind verglichen mit der Häufigkeit aller anderen Infektionen des Haut-Weichteilgewebes eine seltene Erscheinung. Dennoch stellen nekrotisierende Weichteilinfektionen einen chirurgischen Notfall dar, welcher trotz moderner diagnostischer (Labor, Bildgebung, Mikrobiologie etc.) und therapeutischer Möglichkeiten (chirurgisches Débridement, Antibiotikatherapie, Intensivmedizin, HBO-Therapie etc.) mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht. Charakteristisch für diese Fälle ist die rasante Infektionsausbreitung, im Rahmen derer zunächst das lokale Gewebe weitläufig zerstört wird, innerhalb von Stunden septische Zustandsbilder entstehen und es letztlich zu Organausfällen kommt. Unbehandelt verläuft eine nekrotisierende Weichteilinfektion in kurzer Zeit tödlich.

Über einzelne prognosebestimmende Faktoren für NWI und Auswirkungen auf deren klinischen Verlauf ist bislang wenig bekannt. Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden um zu versuchen, diese Forschungslücke zu füllen, jene Patienten/ Patientinnen untersucht, die in den Jahren 2000 bis 2010 aufgrund einer NWI am LKH Graz an der Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie in Behandlung waren. Unter anderem wurden anamnestische, physikalische, laborchemische, mikrobiologische und histologische Daten erhoben und hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs untersucht.

Zu Beginn der vorliegenden Diplomarbeit wird die theoretische Grundlage für die anschließende empirische Studie dargestellt, indem die unterschiedlichen Entitäten der NWI, die Ätiologie, die Pathogenese, die Mikrobiologie sowie die diagnostischen und therapeutischen Strategien eingehend beleuchtet werden.

Anschließend werden Studienaufbau, die Durchführung und die statistische Auswertung beschrieben, um zuletzt die Ergebnisse der Analyse präsentieren und interpretieren zu können.

1.1 Haut-Weichteilinfektionen

1.1.1 Allgemeines

Der Begriff HWI bezeichnet sämtliche Infektionen der Kutis (Dermatitis), Subkutis (Zellulitis), Adnexen (Haare bzw. Haarbalg, Nägel) und Muskelfaszien (Fasziitis) sowie des Muskelgewebes (Myositis). Ebenso zählen infektiöse Prozesse tief liegender Strukturen des Mediastinums und Periretroperitoneums dazu [1]. Die HWI ist aufgrund der Vielfalt ihrer Ausprägungen eine häufige, ätiologisch uneinheitliche Erkrankung in der chirurgischen Praxis [2]. Eine Einteilung kann nach anatomischen oder erregerspezifischen Gesichtspunkten erfolgen, sinnvoller scheint jedoch die Gliederung nach der Dringlichkeit der chirurgischen Versorgung [2], [3], [4], [5].

Nach Kingston [6] werden HWI wie folgt unterteilt:

- leichte Infektionen („slowly progressive“) mit primär konservativer Behandlung: Pyodermie, Furunkel, Erysipel, Ekthyma, Follikulitis, Zellulitis, Pyoderma gangraenosum;
- mittelschwere Infektionen („medium progressive“) mit dringlicher chirurgischer Behandlung: Abszess, Phlegmone, Karbunkel, perianaler Abszess, Panaritium, Akne inversa, Hydradenitis suppurativa;
- schwere lebensbedrohliche Infektionen („rapidly progressive“) mit sofortiger Indikation zur chirurgischen Behandlung: Ausnahmslos nekrotisierende Weichteilinfektionen wie nekrotisierende Fasziitis, clostridiale Myonekrose (Gasbrand), Fournier-Gangrän, Streptokokkenmyositis etc. [4].

Die HWI kann, wie eingangs erwähnt, die Haut, das Unterhautfettgewebe, die Faszie und die Muskulatur einzeln oder schichtübergreifend befallen, sich lokal auf ein bestimmtes Gebiet beschränken oder sich hämatogen über Blutgefäße oder per continuitatem im Gewebe ausbreiten. Bei Letzterem handelt es sich bereits um eine fortgeleitete Infektion bzw. systemische Wirkung (Bakteriämie). Der weitere Verlauf und das klinische Erscheinungsbild werden von der Art und Virulenz der auslösenden Keime, der immunologischen Abwehrkräfte (humorale-, zelluläre Abwehrstörungen) und von lokalen Faktoren beeinflusst (nekrotisches Gewebe, Minderdurchblutung, Traumata, Gewebsödem etc.) [2].

Die meisten HWI sind bakteriell bedingt. Lediglich ein Bruchteil aller Infektionen wird durch Viren, Parasiten oder Pilze ausgelöst, meist in Form von eigenständigen, charakteristischen Krankheitsbildern oder kombiniert mit bakteriellen Superinfektionen. Die, wie erwähnt, größtenteils bakteriellen Infektionen werden vor allem von grampositiven und -negativen Aerobiern ausgelöst [1], [2]. Eine in Nordamerika durchgeführte Analyse aus dem Jahr 2007 zeigt, dass *Staphylococcus aureus* (44 %), *Pseudomonas aeruginosa* (11,1 %), *Enterococcus* spp. (9,3 %), *Escherichia coli* (7,2 %), *Enterobacter* spp. (4,8 %), *Klebsiella* spp. (4,2 %) sowie β -hämolyisierende Streptokokken (*S. pyogenes*) (4,1 %) am häufigsten im Rahmen von Haut-Weichteilinfektionen nachzuweisen sind [7],[8]. Bei tief lokalisierten Weichteilinfektionen und insbesondere bei stammnahen ist der Anteil an bakterieller Mischflora wesentlich höher [1].

Aus klinischer Sicht können sich HWI sehr unterschiedlich manifestieren, dementsprechend variieren auch die jeweiligen Bezeichnungen. So werden sämtliche eitrige bakterielle, aber auch pilzbedingte Infektionen der Haut Pyodermien genannt, während Infektionen, die sich im Zuge einer Eiterbildung flächig ausbreiten, als Phlegmone gelten. Begrenzt sich die Infektion auf die Epidermis, wird von Impetigo gesprochen, bei Einschluss dermalen Lymphgefäße von Erysipel und bei Einschluss des Subkutangewebes von Zellulitis. Breiten sich die Erreger tiefer, entlang von Fascien bzw. Muskulatur aus, handelt es sich um eine Fasziiitis und /oder Myositis. Ein Abszess - falls nicht traumatisch oder systemisch bedingt - bildet sich bevorzugt am Haarbalg (Follikel) und wird somit als Follikulitis bezeichnet. Im Falle einer Ausbreitung auf die Subkutis bei mehreren Haarfollikeln wird dieser zum Furunkel bzw. Karbunkel. Vergleichbare Infektionen am Nagelfalz oder der paronychalen Falte werden als Panaritium bzw. Paronychie bezeichnet [1].

Das klinische Spektrum der Haut-Weichgewebeeinfektionen ist breit gefächert, die Krankheitsbilder reichen von epidermalen Läsionen (Impetigo) mit überwiegend lokaler Symptomatik bis zu schweren, nekrotisierenden Weichteilinfektionen, die sämtliche anatomischen Schichten einschließlich der Muskulatur involvieren und zu lebensbedrohlichen septischen Schockformen oder sogar zu Multiorganversagen führen. Letztere Folgen sind selten und bedürfen einer sofortigen chirurgischen Intervention [9].

1.2 Nekrotisierende Weichteilinfektionen (NWI)

1.2.1 Definition

Bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen (NWI) handelt es sich um potenziell lebensbedrohliche, rasch progrediente Erkrankungen, die Haut, Unterhautfettgewebe, muskelumhüllende Faszien und das Muskelgewebe befallen und eine sofortige chirurgische Intervention erforderlich machen [10].

Die Nekrose des Weichteilgewebes wird auf direktem Wege durch die zytotoxische Wirkung bakterieller Mikroorganismen auf die Zielzellen, aber auch durch lokale Störungen (intravasale Gerinnung, Thrombosen) verursacht. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Ab dem Zeitpunkt der Kontamination mit Erregern, die in den meisten Fällen von außen über eine Verletzung, ein Trauma oder eine offene Eintrittspforte erfolgt, bis zum Eintreten typischer Symptome können Stunden oder auch Tage vergehen. Im fortgeschrittenen Stadium verschlechtert sich der Allgemeinzustand des Patienten/ der Patientin zunehmend und innerhalb von Stunden manifestieren sich teils schwere Einzel- und Multiorganversagen [11]. Prinzipiell kann jede Körperregion Ausgangspunkt einer NWI sein. Aus der Literatur geht hervor, dass der unilaterale Befall der unteren Extremitäten häufiger zu beobachten ist als jener von Stamm (Abdomen, Thorax) und Perineum, der oberen Extremitäten oder des Kopf-Halsbereiches [12], [13]. Die Überlebenschance bei körperstammferner Lokalisation ist deutlich höher als bei stammnaher, was auf die eingeschränkte Resektion von infektionsunterhaltendem Gewebe und der Ausbreitungsmöglichkeiten nahe lebenswichtiger Organsysteme zurückzuführen ist [14].

Insgesamt gehen NWI auch heute noch mit einer hohen Sterblichkeit einher. Je nach Zeitpunkt der Diagnose liegt die Letalität zwischen 6 und 76 % [15], [16]. Eine Meta-Studie, die die Ergebnisse von 3302 Patienten/ Patientinnen zwischen 1980 und 2008 untersuchte, ergab eine durchschnittliche Letalität von 23,5 % für NWI [8].

Zu den nekrotisierenden Weichteilinfektionen zählen die nekrotisierende Faszitis Typ 1, die nekrotisierende Faszitis Typ 2 (Streptokokken-Faszitis), die Streptokokkenmyositis, die clostridiale Myonekrose, die Fournier-Gangrän, das nekrotisierende Erysipel und toxische Schocksyndrome (TSS).

Die Inzidenz der NWI in der Bevölkerung unterscheidet sich hinsichtlich der Entität und kann nicht eindeutig angegeben werden. In den USA liegt der jährliche Schätzwert der

Erkrankungsfälle zwischen 500 und 1500, wobei diese allein durch Gruppe-A-Streptokokken verursacht werden. Dies entspricht, einer Inzidenz von 0,4/100.000 Einwohner/ Einwohnerinnen pro Jahr [17]. Andere Angaben weisen für die nekrotisierende Fasziiitis in den westlichen Ländern auf eine Neuerkrankungsrate zwischen 1 bis 2 Fällen pro 100.000 jährlich hin [18]. Die clostridiale Myonekrose, die insbesondere im Rahmen von Kriegen und Naturkatastrophen vermehrt zu beobachten ist, weist eine Inzidenz von bis zu 0,01/100.000 Einwohner/ Einwohnerinnen pro Jahr auf [19]. Im Fall der Fournier-Gangrän kann für die Neuerkrankungsrate ebenfalls nur ein Schätzwert angegeben werden. Dieser liegt je nach Untersuchung zwischen 0,3 und 3,3/100.000 Einwohner/ Einwohnerinnen pro Jahr – der Median beträgt 1,6 Fälle pro 100.000 jährlich [20].

1.2.2 Klassifikation

(Synonyme: „progressive synergistic gangrene, phagedena gangrenous, melaney’s ulceration, combined synergistic bacterial gangrene, hemolytic staphylococcal fasciitis, hemolytic streptococcal gangrene, hospital gangrene, postoperative synergistic gangrene, necrotizing aponeurosis type 1/type 2, beta hemolytic streptococcal gangrene, ecthyma gangrenosum, fournier’s (scrotal) gangrene, idiopathic scrotal gangrene etc. [9])

Die angeführten Synonyme verdeutlichen die Schwierigkeit einer einheitlichen Klassifikation, zumal innerhalb der nekrotisierenden Weichteilinfektionen nach auslösenden Mikroorganismen, Gewebeniveau, Dringlichkeit der chirurgischen Versorgung und nach Infektprogression differenziert werden kann. Ahrenholz erarbeitete 1988 hierfür eine praxisrelevante Einteilung, die Gewebeniveau und Erregerspektrum berücksichtigt. Die betroffene Gewebeschicht bestimmt dabei das Ausmaß der chirurgischen Intervention und das Erregerspektrum legt die Wahl der Antibiotika fest. Beide Faktoren zusammen haben Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf [9],[21], [22], [23].

Erreger/Gewebeniveau	Subkutis/Faszie	Muskulatur
Streptococcus pyogenes	Streptokokkengangrän	Streptokokkenmyositis
Clostridium perfringens	Clostridienzellulitis	Clostridiale Myonekrose
Mischinfektionen	Nekrotisierende Fasziiitis Typ 1	Non-Clostridien-Myonekrose
Streptococcus/Staphylococcus	Nekrotisierende Fasziiitis Typ 2	Myositis

Tab. 1: Einteilung der nekrotisierenden Weichteilinfektionen nach Ahrenholz [21] , [9].

Weiters besteht die Möglichkeit, die nekrotisierenden Weichteilinfektionen in ihren Eigenschaften den komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen („complicated skin and soft-tissue infections“ cSSTI) zuzuordnen. Die FDA hat diesbezüglich folgende Kriterien festgelegt:

- Es ist ein größerer chirurgischer Eingriff in Form eines Débridements bei abgestorbenem Gewebe, eine Drainage oder ein Faszienchnitt zur Entlastung zwingend erforderlich.
- Tiefere Gewebeanteile, unter anderem Faszie und Muskulatur, sind vom infektiösen Geschehen miterfasst.
- Es muss zumindest eine schwere Grunderkrankung, die in der Regel eine Behandlung kompliziert, gegeben sein. Das Spektrum dieser Grunderkrankungen umfasst unter anderem: Diabetes mellitus, Kortikoidtherapie, Alkoholabusus, schwere Leberzirrhose (Child-Klassifikation B oder C), Neutropenie, Organtransplantation, Mangelernährung, Bakteriämie uvm. [4], [8], [3].

1.2.3 Ätiologie

Auslösende Faktoren

Ursächlich entstehen nekrotisierende Weichteilinfektionen entweder durch Keiminvasion von außen über eine offene Eintrittspforte der Haut in das Weichteilgewebe (jede Verletzung und Kontinuitätsunterbrechung der Haut) oder durch hämatogene Streuung von innen im Zuge einer Bakteriämie. Weiters kann eine nekrotisierende Weichteilinfektion cavitär nach Durchbruch eines anatomischen Hohlraumes respektive Organkapsel

verursacht werden (retroperitoneale Ausbreitung einer nekrotisierenden Pankreatitis). Bei 10 % der Patienten/ Patientinnen kann keine auslösende Ursache gefunden werden – in diesen Fällen wird von kryptogener Infektion gesprochen [18], [9], [24].

Bedeutsam sind alle offenen Haut-Weichteilverletzungen, die vom Insektenstich über Brand-, Schnitt-, Schuss-, oder Schürfwunden bis zu destruierenden Weichteilverletzungen (Décollements) reichen [9], [18]. Bestimmte medizinische Handlungen wie eine subkutane Heparin- bzw. Insulininjektion und intramuskuläre Impfungen wurden in der Literatur ebenfalls als Auslöser beschrieben. In manchen Fällen geht eine NWI aus einer harmlos erscheinenden Bagatellverletzung hervor, insbesondere wenn die Wundbehandlung unzureichend und die Entwicklung einer NWI verkannt bzw. falsch eingeschätzt wurden. Diese werden als sogenannte „neglected wounds“ bezeichnet, die häufig eine verheerende Progression zeigen [9].

Bei Traumata des Weichteilgewebes mit stumpfer Einwirkung und daher intakter äußerer Hautkontinuität können Erreger anderen Ursprungs (Bursitis, eitrige Tonsillitis etc.) im Rahmen einer Bakteriämie das jeweilige Weichteilgebiet besiedeln. Maligne Darmprozesse, insbesondere das kolorektale Karzinom, können zu einer hämatogenen Streuung von *Clostridium septicum* führen und so eine clostridiale Myonekrose verursachen. Auch andere Pathologien im Bauchraum wie Abszesse nach gedeckter Perforation, Fisteln bei Morbus Crohn oder inkarzerierte Bauchwandhernien stellen in seltenen Fällen einen möglichen Ausgangspunkt dar [4], [9].

Risikofaktoren

Bestimmte Risikofaktoren begünstigen das Auftreten von nekrotisierenden Weichteilinfektionen, indem sie eine Invasion der Erreger erleichtern oder deren Beseitigung unzureichend vorantreiben [24]. Zu den Risikofaktoren gehören Diabetes mellitus, fortgeschrittenes Lebensalter (> 60a), Adipositas, Mangelernährung, chronischer Alkoholmissbrauch, Langzeitgabe von Glukokortikoiden, immunkompromittierende Zustände (Malignome, Chemotherapie, HIV-Infektion etc.), chronische obstruktive Lungenerkrankung verbunden mit Steroidgabe und chronische Veneninsuffizienz sowie Lymphabflussstörungen. Weiters prädisponieren lokal arterielle Durchblutungsstörungen und schwere Verletzungen, die abgestorbenes Gewebe zur Folge haben [9], [4], [24].

Studien zeigen eine enge Korrelation zwischen vorbestehenden Risikofaktoren, die bis zu 86 % der Patienten/ Patientinnen aufweisen und der Krankheitshäufigkeit bei NWI. Die Summe der Risikofaktoren geht mit einem deutlich schlechteren Krankheitsverlauf einher, was sich in einer höheren Sterblichkeit widerspiegelt [25], [4], [2].

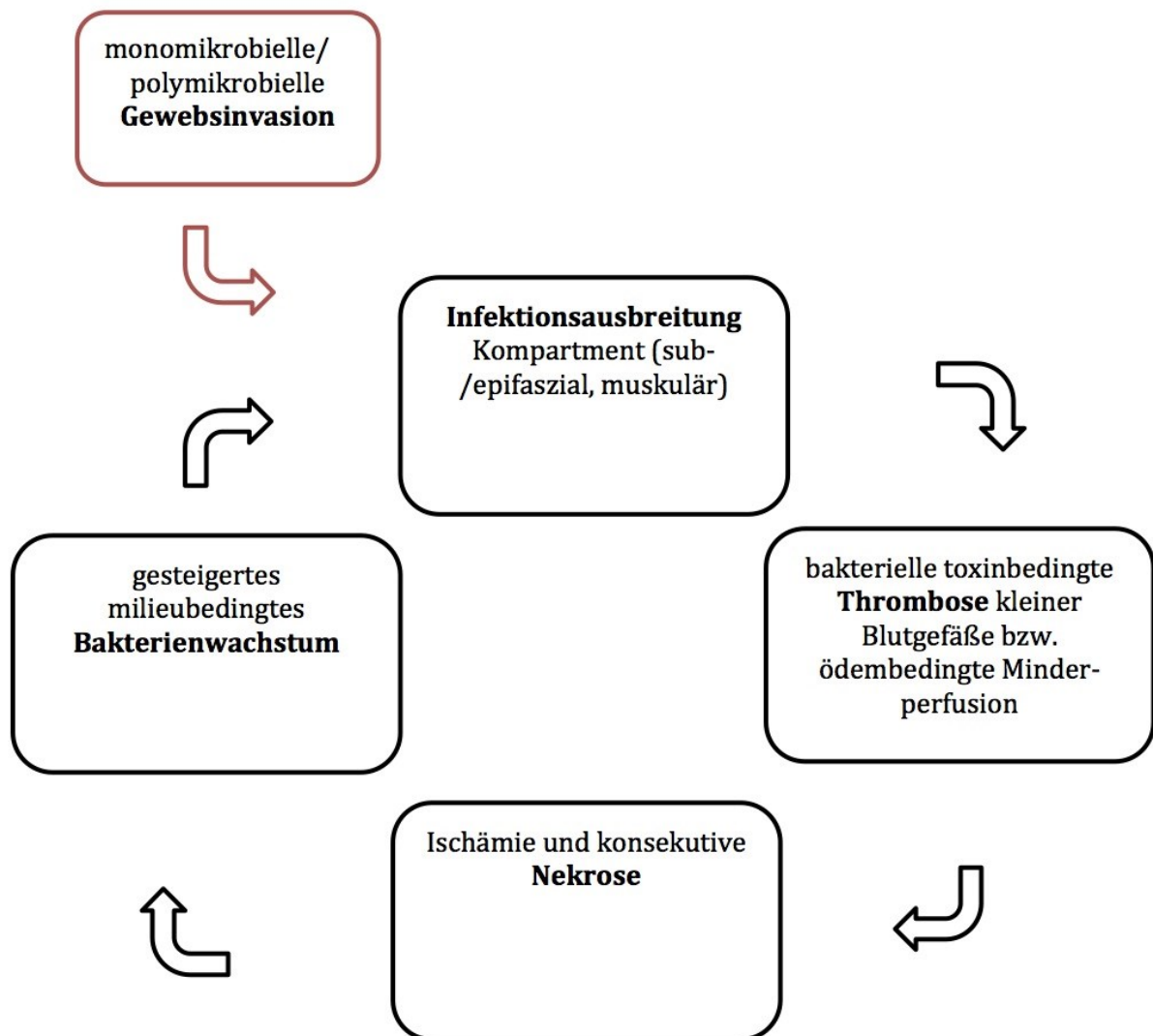
Nachgewiesen wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Einnahme eines nichtsteroidalen Antirheumatikums und dem Diagnosezeitpunkt einer nekrotisierenden Weichteilinfektion. Dieser verzögert sich deutlich, weil klinische Symptome wie Schwellung oder Schmerz aufgrund der antiphlogistischen und analgetischen Wirkung des Medikaments teils überdeckt werden [9], [24], [26].

Dennoch kann eine nekrotisierende Weichteilinfektion in seltenen Fällen auch bei jungen, immunkompetenten Patienten/ Patientinnen ohne begleitende Erkrankungen durch eine Bagatellverletzung ausgelöst werden [27], [2].

1.2.4 Pathogenese

Der Pathomechanismus (siehe Abbildung 1) ist bei allen Formen von NWI sehr ähnlich, auch wenn sich hinsichtlich der Krankheitsentstehung, die Erreger und Virulenz, der Immunstatus des Patienten/ der Patientin und dessen Verletzungsausmaß voneinander unterscheiden [9], [28].

Abb. 1: Pathogenese [29]



In der Phase der Invasion durch Bakterien kommt es zu einer raschen Fortleitung der Infektion entlang der Faszien. Aus der Mitbeteiligung der die Faszie durchlaufenden Gefäße resultiert eine perivaskuläre inflammatorische Reaktion, die einen mikrothrombotischen Verschluss der Venen und eine Vaskulitis der Arterien nach sich

zieht. Die Thromben werden durch gesteigerte Gerinnung des Blutes, ein „plugging“ von Thrombozyten, neutrophile Granulozyten und einen erhöhten Druck im Interstitium gebildet. Indirekt bewirkt dies ausgedehnte Gewebnekrosen, die konsekutiv die darüber liegenden Gewebeschichten miterfassen. Bei primärer Muskelbeteiligung, wie im Fall der Clostridialen Myonekrose, fußt der Pathomechanismus auf der direkten Lyse des Muskelgewebes durch die Mikroorganismen. Ein „capillary leakage“ verschlechtert die lokale Gewebedurchblutung durch die resultierende, ödembedingte Druckerhöhung im Weichteilgewebe (Kompartmentsyndrom). Dies führt zur weiteren Ischämie bzw. Nekrose. Anschließend breiten sich primäre Myonekrosen auch auf oberflächliches Gewebe aus [30], [31]. Pathogenetisch schließt sich der Kreis, indem die Gefäßverschlüsse und Thrombosen das Wachstum der sich dort verbreitenden Bakterien fördern. Die niedrige O₂-Spannung im Gewebe schafft anaerobe Bedingungen und führt zu einer Abschottung von den körpereigenen Abwehrsystemen. Eine systemische Mitreaktion des Organismus entsteht durch die Ausschwemmung zytotoxischer Zerfallsprodukte in den Blutkreislauf (Bakteriämie, Toxinämie) und die Aktivierung zellulärer (Monozyten bzw. Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten, Endothelzellen) und humoraler (Kinin-, Komplement- und Gerinnungssystem) Abwehrsysteme. Dabei spielen synergistische Wirkmechanismen der unterschiedlichen Bakterien und die Superantigen-Reaktion der Immunabwehr eine wichtige Rolle [30], [31], [32].

Synergismus-Effekt

Bei Mischinfektionen zeigt sich häufig eine synergistische Wirkung ihrer Pathogenitätsfaktoren – d. h., dass Stoffwechselprodukte eines Erregers das Eindringen und die Vermehrung des anderen unterstützen. Viele Standortkeime auf der Haut, im Nasenrachenraum sowie im Gastrointestinal und Urogenitaltrakt verhalten sich avirulent, ohne den Organismus zu schädigen. Erst durch die Kolonisation weiterer Keime und unter speziellen Bedingungen (siehe Risikofaktoren, Ätiologie) ist die Entstehung einer NWI möglich. Gewisse aerobe Bakterien begünstigen das Wachstum anaerober Bakterien durch Reduktion der O₂-Spannung im Weichteilgewebe. Andere Synergien bestehen zwischen Staphylokokken und Streptokokken, bei deren Zusammenwirken Streptokinasen, Hyaluronidasen, Streptodornasen, Kollagenasen und DNAsen des jeweiligen Bakteriums die Gewebeschädigung ermöglichen. Es ist nochmals hervorzuheben, dass ein einziger Bakteriumstamm mit wenigen Ausnahmen nicht die entsprechenden Oberflächenproteine

und Toxine exprimiert, die eine nekrotisierende Weichteilinfektion entstehen lassen [33], [34], [9].

„Superantigene“

Das von Gruppe-A-Streptokokken abgesonderte pyrogene Exotoxin (A, B und C), die M-Oberflächenproteine (M1 und M3) sowie das von Staphylokokken stammende toxische Shock-Toxin-1 (TSST-1) agieren „im Sinne von Superantigenen“ [23].

Diese Proteine unterscheiden sich immunologisch beträchtlich von normalen Peptid- oder Lipidantigenen, da sie sich der konventionellen Antigenpräsentation entziehen. Unabhängig von der MHC-Restriktion verbinden sich die Superantigene direkt mit den jeweiligen Rezeptoren von antigenpräsentierenden Zellen und T-Zellen. Dies führt zu einer rasanten Vermehrung der T-Zellen, die ihrerseits eine Kaskade von Entzündungsmediatoren (TNF- α , Lymphotoxine, IL-1, IL-2, IL-6 und IFN- γ) freisetzen. Diese massive Freisetzung ist maßgeblich für das plötzlich auftretende Schockbild [23], [8], [35].

1.2.5 Mikrobiologie

Bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen zeigen sich aus mikrobiologischer Sicht mehrheitlich in 80 bis 85 % der Fälle Mischinfektionen aus aerob grampositiven, gramnegativen und anaeroben Bakterien. Bereits 1977 konnten 75 unterschiedliche Bakteriengattungen bei NWI identifiziert werden. Durchschnittlich werden 4 bis 5 verschiedene Erreger aus Abstrichen und Gewebeproben nachgewiesen, darunter am häufigsten Aerobier wie Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken, Escherichia coli, Proteus spp. sowie Anaerobier wie Peptostreptokokken, Bacteroides spp., Clostridien uvm. Viren oder Pilze spielen solitär keine und im Rahmen von Superinfektionen mit Bakterien nur eine marginale Rolle [1], [8], [9]. Die wichtigsten NWI auslösenden Erreger sind wie folgt:

Grampositive Aerobier:

- β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A (*S. pyogenes*),
- Streptokokken der Gruppe d. Gr. B,
- Enterokokken,
- *Staphylococcus aureus*,
- Koagulase-negative Staphylokokken,
- *Bacillus* spp.

Gramnegative Aerobier:

- *Escherichia coli*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Enterobacter cloacae*,
- *Klebsiella* spp.,
- *Proteus* spp.

Anaerobier:

- *Peptostreptococcus* spp.,
- *Clostridium* spp.,
- *Bacteroides* spp.

Marine Vibrionen:

- *Vibrio* spp.

Pilze:

- *Candida* spp.,
- *Aspergillus* spp

[8], [9].

Virulenzfaktoren und Pathogenitätsfaktoren

Neben patientenspezifischen/ patientinnenspezifischen Faktoren (siehe Risikofaktoren) sind bakterienspezifische Pathogenitätsfaktoren wie Adhäsine, Invasine, Aggressine, Impedine und Moduline für die lokale sowie systemische Infektionsausbreitung bestimmend. Sogenannte Adhäsine befähigen Bakterien dazu, sich irreversibel mit dem Wirtsgewebe zu verbinden. Diese auf der Zellmembran respektive auf den Zellfortsätzen befindlichen Glykoproteine ermöglichen erst die Infektion. Insbesondere *Staphylococcus aureus* besitzt im Vergleich zu *Staphylococcus epidermidis* zahlreiche Adhäsine, was sich in seiner höheren Virulenz widerspiegelt. Invasine erlauben ein Eindringen der Bakterien bei intakter Zellintegrität in Endo- oder Epithelzellen. Diese überwinden Gewebebarrieren und erleichtern den Anschluss an das Blutgefäßsystem. Aggressine bezeichnen bestimmte bakterielle Exotoxine, die mit Hilfe von sogenannten „Spreading-Faktoren“ (Enzyme wie Streptokinasen, DNAsen, Hyaluronidasen etc.) Gewebeschäden induzieren. Impedine schädigen die immunologischen Abwehrsysteme des Wirtorganismus durch Hemmung der Phagozytose bzw. des Komplementsystems und Moduline können eine gesteigerte Zytokinfreisetzung bewirken. Letztlich kann der rasante Verlauf nekrotisierender Infektionen nur durch das komplexe Zusammenspiel vieler Virulenzfaktoren unterschiedlicher Mikroorganismen erklärt werden [36], [3].

In Tabelle 2 bis 4 werden die wichtigsten Virulenzfaktoren von Streptokokken, Staphylokokken und Clostridien angeführt.

Tab. 2: Staphylokokken (am Beispiel von *Staphylococcus aureus*) [4], [37]

Freie Koagulase	Fördert die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und begünstigt die Abszessbildung
Staphylokinase	Fördert die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin, bewirkt die Lyse von Abszessformationen und weitere Ausbreitung der Infektion
Hyaluronidase	Fördert die Auflösung von intrazellulärer Hyaluronsäure und Ausbreitung der Infektion
Hämolytine, Alpha bis Delta	wirken zytotoxisch und hämolysierend
Exfoliatin A, B	Wirkt als epidermiolytisches Toxin und führt zur Blasenbildung im Bereich von Stratum corneum und Stratum granulosum der Haut
„Toxic-shock-syndrom-toxin-1“ (TSST-1)	(1 % der <i>S. aureus</i> Stämme) wirkt wie ein Superantigen, stimuliert CD4-T-Zellen und führt zur unkoordinierten Zytokinfreisetzung (TNF-alpha und IL-2)

Tab. 3: Gruppe-A-Streptokokken (am Beispiel von *S. pyogenes*) [38]

M-Proteine	Umfassen 80 verschiedene Subtypen (insbesondere M1 und M3) mit starker antiphagozytärer Wirkung (Hauptvirulenzfaktor von Gruppe-A-Streptokokken)
Streptolysin O und S	Lysiert die Zellmembranen
Streptokinase	Löst Fibrin auf und fördert die weitere Ausbreitung von Streptokokken
Hyaluronidase	Bewirkt die Aufhebung der zellulären Adhärenz und trägt zur Gewebeinvasivität bei
DNase	Führt zur Zerstörung des Erbgutes und verflüssigt Eiter
pyrogenes Streptokokken-Exotoxin (PSE) A, B, C	Bewirkt Zytokinfreisetzung (Superantigen-Wirkung) und löst ein toxisches Schocksyndrom aus
C5a-Peptidase	Hemmt die komplementinduzierte Akkumulation von Granulozyten
Lipoteichonsäure	Fördert die Anheftung der Bakterien an Wirtszellen

Tab. 4: Clostridien (Clostridien am Beispiel von Clostridium perfringens)[38]

C. perfringens Typ A-E (A und C mit humanpathogener Bedeutung) Alpha-Toxin	Lecithinase bewirkt Kolliquationsnekrose und wirkt letal
Beta-Toxin	Nekrotisierende Wirkung (Enteritis necroticans)
Epsilon-Toxin	Nekrotisierende Wirkung
Jota-Toxin	Nekrotisierende Wirkung
Theta-Toxin	Kardiotoxische und hämolysierende Wirkung
Kappa-Toxin	Kollagenase
Lambda-Toxin	Proteinase
My-Toxin	Hyaluronidase

1.2.6 Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild der nekrotisierenden Weichteilinfektionen ist äußerst variabel und reicht vom nekrotisierenden Erysipel mit geringer Allgemeinsymptomatik bis zur ausgedehnten Myonekrose beim Vollbild des „Gasbrandes“ mit Sepsis und Multiorganversagen. Auf dieses breite Spektrum wird in den folgenden Absätzen näher eingegangen, indem die verschiedenen Erscheinungsformen der NWI genauer beschrieben werden.

Zu den wichtigsten Entitäten nekrotisierender Weichteilinfektionen, die insbesondere die Faszienstrukturen und/oder das Muskelgewebe einbeziehen und septisch-toxische Zustandsbilder auslösen, zählen:

- Nekrotisierende Fasziiitis Typ-1 (Synergistische Gangrän/Fournier-Gangrän)
- Nekrotisierende Fasziiitis Typ-2 (Nekrotisierende Streptokokken-Fasziiitis)
- Nekrotisierende Fasziiitis Typ-3
- Streptokokkenmyositis
- Clostridiale Myonekrose
- Toxisches Schocksyndrom

Daneben existieren NWI von geringer bis mittlerer klinischer Relevanz und Ausprägung. Diese Infektionen beschränken sich vornehmlich auf Haut und Unterhautfettgewebe, können jedoch mit Fortschreiten in oben genannte Formen übergehen. Zu diesen gehören:

- Nekrotisierendes Erysipel
- Syndrom der „simplen Kontamination“ mit Clostridien
- Anaerobe Zellulitis (Clostridienzellulitis)

1.2.6.1 Nekrotisierende Faszitis Typ-1 (Synergistische Gangrän/Fournier-Gangrän)

Die nekrotisierende Faszitis (NF) ist eine rasch fortschreitende und lebensbedrohliche Infektion des Subkutan- und Faszien­gewebes, von der alle muskelumhüllenden Fas­zien des Körpers, Aponeurosen (Galea aponeurotica) sowie Becken- und Retroperitonealfas­zien (Fascia Gerota) involviert sein können [4], [9], [39]. Der heute noch gebräuchliche Begriff der nekrotisierenden Faszitis wurde von Wilson im Jahr 1952 erstmalig verwendet und definiert [40], [24]. 1979 legte Fischer sechs allgemeingültige Diagnosekriterien fest, von denen zumindest fünf zutreffen müssen, um auf eine nekrotisierende Faszitis schließen zu können. Eine histologisch nachgewiesene Nekrose der Faszie und der Ausschluss einer Muskelbeteiligung sind für die Sicherung der Diagnose essenziell [24], [41]. Zu den sechs maßgeblichen Kriterien von Fischer zählen:

- **extensive Nekrose der Faszie mit Ausdehnung auf die angrenzende Haut**
- **mittlere bis schwere Systemintoxikation mit reduziertem mentalen Status**
- **Fehlen einer primären Muskelbeteiligung**
- **Fehlen von Clostridien im Wundabstrich**
- **Fehlen eines ursächlichen Gefäßverschlusses**
- **Leukozyteninfiltration, fokale Nekrosen der Faszie und des umgebenden Gewebes sowie mikrovaskuläre Thrombosen bei der Histologie**

Tab. 5: Diagnosekriterien nach Fisher (modifiziert nach [9])

Die nekrotisierende Faszitis Typ-1 ist mit einem Anteil, der je nach Untersuchung zwischen 55 und 90 % liegt, die häufigste Ausprägung der NF. Durchschnittlich werden vier bis fünf unterschiedliche Erreger isoliert. Oft finden sich grampositive Kokken (z.B. Streptokokkenspezies ohne Lancefield-Gruppe A oder Staphylokokken), gramnegative Stäbchen (z. B. Escherichia coli oder Klebsiella pneumoniae,) sowie Anaerobier und fakulativ anaerobe Bakterien (z.B. Enterobakterien). Aufgrund des breiten Erregerspektrums wird auch von synergistischer Gangrän gesprochen. Die NF-Typ-1 ist typischerweise in Körperstammregionen und dem Perineum lokalisiert. Letzterer

Lokalisation wird die Fournier-Gangrän zugeordnet, bei der es sich um eine Sonderform der nekrotisierenden Faszitis des Typ-1 handelt. Die NF-Typ-1 tritt häufig bei älteren Menschen mit vorbestehenden Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Immunsuppression, Adipositas, arterieller Hypertonie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Alkoholabusus auf. Zudem ist das männliche Geschlecht weit häufiger als das weibliche betroffen [18], [9], [30], [36] [24], [42].



Abb. 2: Nekrotisierende Faszitis Typ-1

In Abbildung 2 sieht man die für eine nekrotisierende Faszitis typischen Hautveränderungen eines 46-jährigen Patienten, bei dem 3 Tage zuvor eine endoskopiegestützte Varizenoperation am linken Unterschenkel durchgeführt wurde. Die Haut ist gespannt, ödematös und es zeigen sich landkartenartig, blau-schwarz begrenzte Nekroseareale. Bemerkenswert ist, dass die lokalen Veränderungen um die Inzisionsstelle erst seit 6 Stunden bestehen [43].

Klinisch kommt es bei der NF nach einer Keiminvasion zu heftigen Schmerzen im Eintrittsgebiet, die durch die Faszienischämie ausgelöst werden. Das infizierte Gewebe ist diffus geschwollen, eine unscharf begrenzte Hautrötung mittlerer Ausdehnung kann vorhanden sein. Im weiteren Verlauf manifestieren sich landkartenartige Nekroseareale

sowie hämorrhagische Hautblasen, die blau bis schwarz gefärbt sind. (siehe Abb. 2). Eine schlagartige Schmerzlinderung tritt auf, wenn es zu Nekrose von Nervenzellen kommt. Falls anaerobe Keime vorliegen, kommt es infolge von subcutaner Gasbildung zu Krepitationen der Haut. Allgemein finden sich ein reduzierter Allgemeinzustand sowie Desorientierung, somnolente oder komatöse Zustandsbilder [9].

Fournier-Gangrän

Ursprünglich handelte es sich bei der Fournier-Gangrän, als sie Fournier im Jahr 1883 erstmals beschrieb, um eine „idiopathische“ Gangrän der männlichen Perianal- bzw. Perigenitalregion. Nach derzeitiger Auffassung wird die Fournier-Gangrän als eine Sonderform der nekrotisierenden Fasiitis des Typ-1 (polymikrobielle Mischinfektion) angesehen und ist für beide Geschlechter relevant, da die beteiligten Faszienstrukturen des Beckenbodens (Dartos, Colles und Scarpa) auch bei der Frau in ähnlicher Form angelegt sind. Dennoch sind Männer mit 10:1 ungleich häufiger von dieser Erkrankung betroffen als Frauen. Mikrobiologisch sind wie bei der NF-Typ-1 ausschließlich Mischinfektionen unter Beteiligung von Anaerobiern zu finden. Vieles weist darauf hin, dass Streptokokken durch synergistische Wechselwirkung mit anderen Bakterien pathogenetisch eine wichtige Rolle spielen. In der Regel liegen urologische, gynäkologische oder proktologische Interventionen bzw. Pathologien in der Anamnese vor. Dabei handelt es sich um vergleichsweise kleine Eingriffe wie Zystoskopien, Vasektomien oder chemische, thermische sowie mechanische Traumata. Ähnlich der NF-Typ-1 sind auch bei dieser Erkrankung Menschen mit Adipositas, Diabetes mellitus, Alkohol- oder Drogenabusus, nach Radiatio oder Immunsuppression prädisponiert [3], [4], [18], [9], [36], [24].

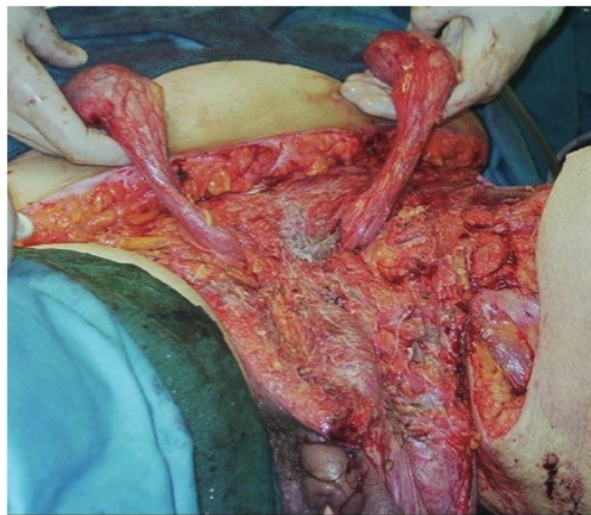


Abb. 3: Fournier-Gangrän

Die Abbildung 3 (oben) veranschaulicht die Ausprägung einer bereits fortgeschrittenen Fournier-Gangrän im Bereich des männlichen Genitals. Der Patient ist 55 Jahre, adipös und leidet an Diabetes mellitus. Anamnestisch bestehen seit mehreren Stunden eine mittlere Schmerzsymptomatik und eine Schwellung in der Perigenitalregion. Inzidiert man die zentral, schwarzen Nekrosen (Abbildung 3, oben), entleert sich klares, braun-schwarzes übel riechendes Wundsekret. Das umliegende Gewebe weist entzündlich-alterierende Hautareale auf. Nach umfangreichem Débridement des gesamten Scrotums und des Haut-Subkutangewebes der Leisten und Unterbauchregion, können in der Regel die Testes aufgrund der unabhängigen Gefäßversorgung des Hodens erhalten bleiben (Abbildung 3, unten) [44].

Das klinische Bild der Fournier-Gangrän ähnelt einer nekrotisierenden Fasziiitis insofern, als die initial heftigen Schmerzen in keinem Zusammenhang mit dem äußeren, klinischen Erscheinungsbild stehen. Die primäre Ausdehnung auf Faszieniveau ist immer größer als die initial sichtbaren Hautzeichen. Später zeigen sich wie bei der NF landkartenartige, livide Hautverfärbungen. Nach Eröffnung sind ausgeprägte Nekrosen, welche sich je nach betroffener Faszie auf den Oberschenkel, den Stamm oder bis zum Abdomen ausbreiten können, sichtbar. Ähnlich der NF-Typ-1 entwickeln sich bedingt durch die bakteriellen Toxine hoch-septische, lebensbedrohliche Zustandsbilder, die letztlich zu Herzkreislaufversagen, Verschlechterung der Leber- Nierenfunktion oder Multiorganversagen führen.

Um eine Ausbreitung im Bauchraum auszuschließen, ist eine CT des Beckens indiziert [3], [4], [18], [9], [36], [24], [44].

1.2.6.2 Nekrotisierende Fasziiitis Typ-2 (nekrotisierende Streptokokken-Fasziiitis)

Bei der nekrotisierenden Streptokokken-Fasziiitis handelt es sich um die Typ-2 Fasziiitis mit überwiegend monomikrobieller Beteiligung von Gruppe-A-Streptokokken (*Streptococcus pyogenes*) und ggf. von Staphylokokken (*Staphylococcus aureus*). Bei oberflächlicher Manifestation der Gruppe-A-Streptokokken wird von streptogenem/nekrotisierendem Erysipel, bei Beteiligung des Subkutangewebes von Streptokokkengangrän und bei tiefer Manifestation von Streptokokkenmyositis gesprochen. Es wird von einer deutlichen Zunahme dieser Form berichtet. Bis vor 10 Jahren lag der Anteil der Streptokokken-Fasziiitis bei 10 bis 15 %. Heute wird hingegen von einem Anteil von 40 % innerhalb der nekrotisierenden Fasziiitiden ausgegangen. Darüber hinaus steigt der Anteil an MRSA-Fällen, die in Kombination mit Streptokokken auftreten [11], [9], [23], [30], [45], [46].

Der klinische Verlauf der Streptokokken-Fasziiitis richtet sich in erster Linie nach der Biologie der zugrunde liegenden Gruppe-A-Streptokokken. Im Vergleich zur NF-Typ-1 zeigt sich ein deutlich aggressiverer Verlauf mit mäßigem bis schwerem Fieber, und mit ausgeprägten lokalen Schmerzen („pain out of proportion“). Daneben imponiert eine frühzeitig ausgeprägte systemische Toxizität, eine Gasbildung fehlt hingegen zumeist. In zirka 50 % der Fälle sind keine Eintrittsstellen nachzuweisen. Früher als bei der NF-Typ-1 zeigen sich eine kutane Nekrosebildung, eine Ödementwicklung und eine systemische Reaktion bis hin zum Schock. Wie schon erwähnt, erleiden die Betroffenen in 50 % der

Fälle ein streptogen-toxisches Schocksyndrom. Der Patient/ die Patientin verfällt klinisch innerhalb Stunden oder weniger Tage [30], [47].



Abb. 4: Nekrotisierende Faziitis Typ-2

In Abbildung 4 sieht man eine nekrotisierende Faziitis Typ-2 im Stammbereich, die im Zuge der Behandlung eines Lumbalsyndroms durch intramuskuläre Injektionen in die Glutealregion ausgelöst wurde. Der Infekt hat sich auf Flanke, lateralen Thorax, und Bauchwand ausgebreitet. Nach Resektion von Haut und Subkutis sind eine grünlich-graue Färbung der Faszie, Fasziennekrosen und stellenweise Muskelnekrosen zu beobachten. Nach zahlreichen Nachresektionen und unter dem Einsatz eines VAC-Systems wurden saubere Wundverhältnisse wieder hergestellt. Als Auslöser wurden Gruppe-A-Streptokokken mikrobiologisch im Wundgebiet nachgewiesen [30].

Die häufigste Prädilektionsstelle sind die Extremitäten, jedoch kann sich eine monomikrobielle Infektion auch am Körperstamm manifestieren. Charakteristischerweise fehlen schwere Begleiterkrankungen und Risikofaktoren. Diese Form der nekrotisierenden Fasziiitis kann eher bei jüngeren, gesunden Menschen mit normaler Immunkompetenz beobachtet werden. Eine Untersuchung kam jedoch zum Ergebnis, dass an NF-Typ-2 erkrankte Patienten/ Patientinnen anamnestisch bis zu sechsmal häufiger ein stumpfes Fall- oder Sturzereignis erlebt hatten. Möglicherweise fördert eine traumatische Weichteilschädigung die Bindung von GAS an Zellen der Skelettmuskulatur, die über eine zelluläre Vimentin-Expriemierung zu erklären ist [30], [24], [48], [49].

Sowohl für die NF-Typ-1 als auch für NF-Typ-2 werden Bagatellverletzungen, Mikrotraumata, Wundkomplifikationen und medizinische Eingriffe als Ausgangspunkt angegeben [11].

1.2.6.3 Nekrotisierende Fasziiitis-Typ-3

In der Literatur wird häufig eine nekrotisierende Fasziiitis Typ-3 beschrieben. Diese wird durch *Vibrio vulnificus*, ein im Meerwasser vorkommendes gramnegatives Stäbchenbakterium, hervorgerufen. Nach Exposition mit warmem Meerwasser speziell in Küstengegenden gelangt der Erreger über eine Eintrittspforte der Haut in den Körper, wo er in kurzer Zeit ein MOV verursachen kann. Ein möglicher Risikofaktor scheint eine HBV-Infektion zu sein. Die NF-Typ-3 ist eine äußerst seltene Erkrankung, dennoch ist die Sterblichkeit annähernd doppelt so hoch wie jene bei NF-Typ-1 oder NF-Typ-2 [24], [30], [50], [51].

1.2.6.4 Streptokokkenmyositis

Die Streptokokkenmyositis ist etwa zehnmal seltener als die NF. Ähnlich wie bei NF-Typ-2 sind auch hier Gruppe-A-Streptokokken (GAS) beteiligt – jedoch liegt das Zentrum der Infektion nicht in der Faszie, sondern im Muskelgewebe. Pathogenetisch spielt dabei die spezifische Adhärenz von GAS zum Muskelgewebe eine wichtige Rolle. Charakteristisch für die Infektion sind eine Rhabdomyolyse und extreme lokale Schmerzen. Meist gehen ein Bagatelltrauma oder ein operativer Eingriff der Erkrankung voraus. Überwiegend erkranken an der Streptokokkenmyositis gesunde, immunkompetente Menschen ohne Risikofaktoren.

Am ehesten wird auch hier die untere Extremität befallen. Klinisch gelingt die Differenzierung gegenüber NF-Typ-2 aufgrund der dumpfen Schmerzqualität und der überaus kalten Extremität. Als laborchemischer Nachweis des Muskelzerfalls können hohe Serumwerte von Myoglobin und der Kreatinkinase beobachtet werden. Daran gekoppelt ist häufig eine daraus resultierende Niereninsuffizienz. Die klinische Symptomatik lässt sich am ehesten mit der eines Kompartmentsyndroms vergleichen, was durch die ödembedingte Druckerhöhung der betroffenen Muskelgruppe erklärbar ist. Die Blutkulturen weisen meistens Streptokokkenspezies als ursächlichen Keim nach. Ein streptogen-toxisches Schocksyndrom ist prognostisch sehr ungünstig – die Letalität beträgt 70 bis 100 % [4], [36], [52].

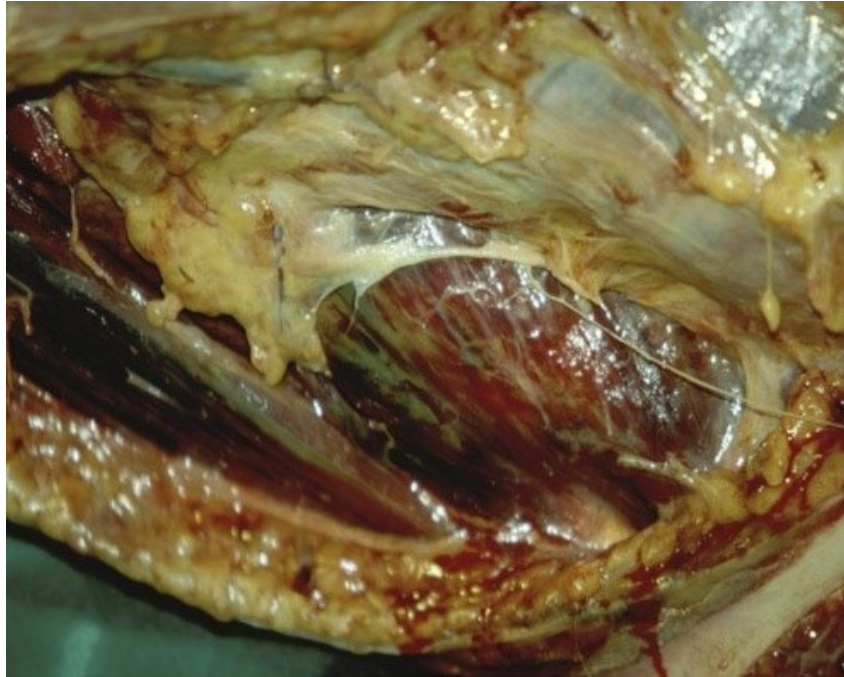


Abb. 5: Streptokokkenmyositis

In Abbildung 5 handelt es sich um eine Streptokokkenmyositis eines 50-jährigen Patienten, bei dem einige Tage zuvor das Kniegelenk arthroskopiert wurde. Dieses Bild zeigt eine intraoperative Aufnahme der Muskulatur im Adduktorenbereich des Oberschenkels. Der Infekt breitet sich auf die gesamte untere Extremität aus. Teile der Muskulatur sind schwärzlich verfärbt, eine Gewebedurchblutung nicht mehr vorhanden.

Die histologische Untersuchung weist in diesem Fall eine komplette entzündliche Infiltration der Muskulatur nach. Die darüber liegende Faszie scheint infektiös nicht befallen – jedoch weniger durchblutet zu sein. Nach notfallmäßiger Exartikulation im Hüftgelenk verstirbt der Patient [3].

1.2.6.5 Clostridiale Myonekrose (Gasbrand)

Bei der clostridialen Myonekrose handelt es sich um eine foudroyant verlaufende Weichteilinfektion mit sich rasch ausbreitenden Nekrosen der quer gestreiften Muskulatur, die durch Clostridien verursacht wird. In 80 bis 90 % der Fälle liegt eine Infektion mit *Clostridium perfringens* vor. Seltener kommt es zu Infektionen durch *Clostridium novii*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium septicum*. Neben der dramatischen, lokalen Gewebeerstörung manifestieren sich schwere septisch-toxische Zustandsbilder und Multiorganversagen, die aus der direkten Exotoxinwirkung der Erreger, aber auch aus den immun-modulierenden Effekten dieser resultieren. Die Inkubationszeit variiert nach Art der Wunde und der Keime von einigen Stunden bis zu drei Tagen. Die Letalität beträgt trotz Behandlung 40 bis 60 % [53].

Im Vergleich zur nekrotisierenden Fasziiitis ist diese Erkrankung seltener. In der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 1997 zirka 150 Fälle von „Gasbrand“ registriert [4]. Tendenziell ist ein Rückgang der Inzidenz festzustellen – wohingegen die Zahl der NF-Erkrankungen – in erster Linie jene der Streptokokken-Fasziiitis – zunimmt [11]. Für die Gasbrandinfektion gibt es zwei Altersgipfel. Einerseits betrifft sie junge gesunde Patienten/ Patientinnen im Alter zwischen 20 und 30, die schwere Gewebstraumata erlebt haben, andererseits scheint die Erkrankung bei älteren Menschen im Alter zwischen 60 und 70 mit Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder pAVK häufiger aufzutreten [18], [36].

Erstmals beschrieb Hippokrates um 500 v. Chr. eine bis dato unbekannt Form der Weichteilinfektion mit rascher Ausbreitung am ganzen Körper und Befall von Muskeln und Sehnen [24], [54]. Im Jahr 1853 publizierte Maissonneuve eine foudroyante Gangrän analog zur heute bekannten Gasbrandinfektion. Den bakteriologischen Nachweis von *Clostridium perfringens* als Auslöser des Gasbrands lieferte Fraenkel im Jahr 1893 [4].

Die clostridiale Myonekrose kann in eine posttraumatische, eine postoperative sowie in eine spontane Form geteilt werden:

In 50 % der Fälle ist die Gasbrandinfektion die Folge einer Verletzung, weswegen diese als **traumatische** Gasgangrän bezeichnet wird. Häufig liegen eine Muskelkontusion oder eine

offene traumatische Muskelverletzung vor. Typisch sind sogenannte „Crush-Injuries“ im Straßenverkehr, in der Landwirtschaft oder Gewebstraumata im Rahmen von perforierenden Verletzungen. Voraussetzung für das Angehen der Infektion ist eine niedrige O₂-Spannung im Bereich des Wundgebietes sowie dessen Kontamination mit Clostridien [2], [55].

35 % aller Gasbrandinfektionen werden **postoperativ**, besonders nach chirurgischen Eingriffen in der abdominalen Region, beobachtet. Rund jeder Zweite bis Dritte ist Träger symbiotisch-lebender Clostridien im Intestinaltrakt. Liegt devitalisiertes Gewebe im Wundbereich vor, kann so eine Gasbrandinfektion aus von intestinal her kontaminierter Bauchwandmuskulatur hervorgehen [55].

In 15 % der Fälle entsteht die Erkrankung **spontan**. Die Infektion wird durch Clostridium septicum verursacht und verläuft foudroyant. Der Patient/ die Patientin leidet in der Regel an einer okkulten malignen Erkrankung – häufig an einem kolorektalen Karzinom. Ab einer bestimmten Tumorgröße kommt es durch Arrosion kleiner Tumorgefäße zur Einschwemmung von Clostridien in den Blutkreislauf. Anamnestisch ist manchmal ein leichtes bzw. stumpfes Muskeltrauma bekannt, - die Erreger können dadurch zum Zeitpunkt einer akzidentellen Bakteriämie im betroffenen, posttraumatisch geschädigten Gebiet angehen. Der spontane Gasbrand tritt seltener auch im Rahmen von Immunsuppression auf [2], [55].

Klinisch treten bereits wenige Stunden nach Keiminvasion im betroffenen Areal starke Schmerzen auf. Die Haut ist anfangs blass, im späteren Verlauf kupfer- oder bronzefarbig verfärbt und zeigt sich gespannt oder ödematös. Es entstehen große hämorrhagische Blasen, die sero-sanguinolentes Exsudat enthalten. Besonders charakteristisch ist ein süßlich-jaucheartiger Geruch aus dem Wundbereich. Gaseinschlüsse, die sich klinisch in Form von Krepitationen zeigen, sind häufig aber nicht immer vorhanden. Aus dem Gewebe lässt sich „fleischwasserfarbenes“ Sekret pressen. Makroskopisch weist die Muskulatur eine breiige bzw. zerfließende Konsistenz auf, die wenig bis gar nicht blutet und auf Stimulation nicht kontrahiert. Entscheidend für die Abgrenzung zu anderen Myositiden bzw. Myonekrosen ist die fehlende Eiterbildung im Wundgebiet. Allgemeinsymptome wie Schüttelfrost und vermehrtes Schwitzen finden sich gemeinsam mit neurologischen Defiziten bereits frühzeitig. Der Betroffene kann hypo- normotherm

oder hoch febril sein, ist somnolent oder komatös und hämodynamisch instabil (Tachykardie sowie Blutdruckabfall). Im Spätstadium kommt es zum hämolytischen Ikterus und zu einem durch die Myolyse bedingten Nierenversagen. In der Regel sind die Extremitäten, selten der Körperstamm und Kopf-Halsbereich, betroffen. Dennoch sind Lokalisationen wie Lunge, Pleura, Zentralnervensystem oder Auge dokumentiert worden [2], [4], [9].



Abb. 6: Clostridiale Myonekrose

Charakteristisch für die clostridiale Myonekrose sind die bronzearartigen Hautveränderungen, die sich landkartenartig von der ursprünglichen Verletzung am Unterschenkel bis an den Oberschenkel ausbreiten. (Abbildung 6, oben). Bei diesem Patienten wurde eine offene Unterschenkelfraktur mit Gips versorgt, wodurch die Infektion lange nicht bemerkt wurde. Neben der Nekrose der Muskulatur, die wie „gekocht“ aussieht, zeigen Faszien- und Subkutangewebe ähnliche Veränderungen. Das Wundgebiet blutet nicht und riecht aasig-stechend (Abbildung 6, unten) [55].

1.2.6.6 Toxisches Schocksyndrom

Beim toxischen Schocksyndrom handelt es sich um eine Form des Kreislauf- und Organversagens, das durch Bakterientoxine von Staphylokokken oder Streptokokken ausgelöst wird. Außer dem von Todd 1978 beschriebenen „toxic shock syndrom“ (TSS), das durch *Staphylococcus aureus* verursacht wird, gibt es auch das Streptokokken-induzierte toxische Schocksyndrom STSS, das von Willoughby und Greenberg 1983 zum ersten Mal dokumentiert wurde und als Manifestation einer Streptokokkeninfektion der Gruppe A mit Schock und Multiorganversagen bekannt ist [4], [56], [57], [58].

Die Merkmale der Erkrankung sind Hypotonie, Fieber, Niereninsuffizienz und pulmonale Insuffizienz. In manchen Fällen treten generalisierte Erytheme und Exantheme der Haut auf und bei 50 % der Patienten/ Patientinnen geht der Erkrankung eine nekrotisierende Fasziiitis oder Myositis voraus. Dementsprechend zeigen sich auch nekrotisierende Haut-Gewebeareale [4], [58].

Findet sich während der Streptokokkenbakteriämie kein genauer Infektionsursprung, müssen Endokarditis, Osteomyelitis, verborgene Abszesse, Peritonitiden, Meningitiden sowie Arthritiden als Streuherd differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden [58].

Aus klinischer Sicht werden beim STSS drei Stadien unterschieden, die fließend ineinander übergehen. Diese reichen von eher unspezifischen Symptomen bis zum Vollbild des septischen Schocks:

Stufe 1: Myalgie, Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Diarrhoe,
Schmerzsymptomatik an der Eintrittspforte;

Stufe 2: Tachykardie, Fieber, Tachypnoe, gesteigerte Schmerzen und Schwellung;

Stufe 3: persistierendes Fieber, Schmerzabnahme, Schocksymptomatik mit
Hypotonie, Linksverschiebung im Differenzialblutbild, Thrombozythämie,
Hämaturie, Hypokalzämie, Hypoalbuminämie, CK-Anstieg;

[9], [23]

Die Neuerkrankungsrate des STSS beträgt 1,5 bis 5,2 Fälle pro 100.000 Einwohner/ Einwohnerinnen jährlich, wobei laut Studien von einer Zunahme der Häufigkeit in Nordamerika und Europa ausgegangen wird, die auf Veränderungen der Virulenz der Mikroorganismen zurückgeführt wird. Prädisponiert sind ethnische Minderheiten, junge und sehr alte Menschen mit Begleiterkrankungen und NWI-typischen Risikofaktoren [59]. Die Letalität wird mit 30 % beziffert, bei Vorhandensein einer nekrotisierenden Fasziiitis-Myositis steigt diese jedoch auf bis zu 76% an [8], [58].

Verantwortlich für die Pathogenität sind pyrogene Exotoxine, insbesondere SpeA („streptococcal pyrogenic exotoxin A“), aber auch SpeB, SpeC und Oberflächenproteine – sogenannte M-Proteine. Diese wirken als Superantigene und bewirken eine überschießend inflammatorische Zytokinfreisetzung aus T-Lymphozyten, was letztlich die Schocksymptomatik erklärt.

Bei Patienten/ Patientinnen mit SpeA-spezifischen Antikörpern (Anti-SpeA-positiv) ist das Verhalten der Bakterien nicht invasiv – somit entsteht kein Vollbild und auch keine Bakteriämie. Jedoch scheinen alte Patienten/ Patientinnen und Neugeborene trotz bestehendem Antikörperschutz manchmal betroffen zu sein. Bei Patienten/ Patientinnen, deren Antikörper Anti-SpeA-negativ sind, bietet der eigene Körper keinerlei Schutz und das Vollbild der Erkrankung tritt zutage [4], [58].

Für die Bestätigung der Diagnose des STSS müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*) müssen aus einem normalerweise sterilen Körperbereich bzw. einer sterilen Körperflüssigkeit (Liquor, Gewebebiopsie,

Pleuraflüssigkeit, Blut etc.) oder aus einem nicht sterilen Körperbereich bzw. einer solchen Körperflüssigkeit (Sputum, Rachenabstrich, Hautläsionen etc.) nachgewiesen werden. Weiters muss klinisch ein systolischer Blutdruck von ≤ 90 mmHg gemessen werden und es müssen mehr als zwei Organsysteme (Niere, Lunge, Leber, Blut-Gerinnung) versagen. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn aus einem sterilen Körperbereich *S. pyogenes* nachgewiesen werden konnte und die klinischen Zeichen zutreffen. Die Diagnose gilt als wahrscheinlich, wenn dieser Nachweis aus einem nicht sterilen Körperbereich erfolgt und die klinischen Zeichen zutreffen [4].

Neben intensivmedizinischen Maßnahmen wie Volumentherapie und cardio-respiratorischer Unterstützung sollte eine Antibiose mit Clindamycin (3 x 600 mg) und Penicillin G (initial 30 Mio. IU, anschließend 250.000 IU/kg Körpergewicht) verabreicht werden. Bei Vorliegen einer nekrotisierenden Weichteilinfektion muss eine chirurgische Intervention (Débridement) durchgeführt werden [4], [58].

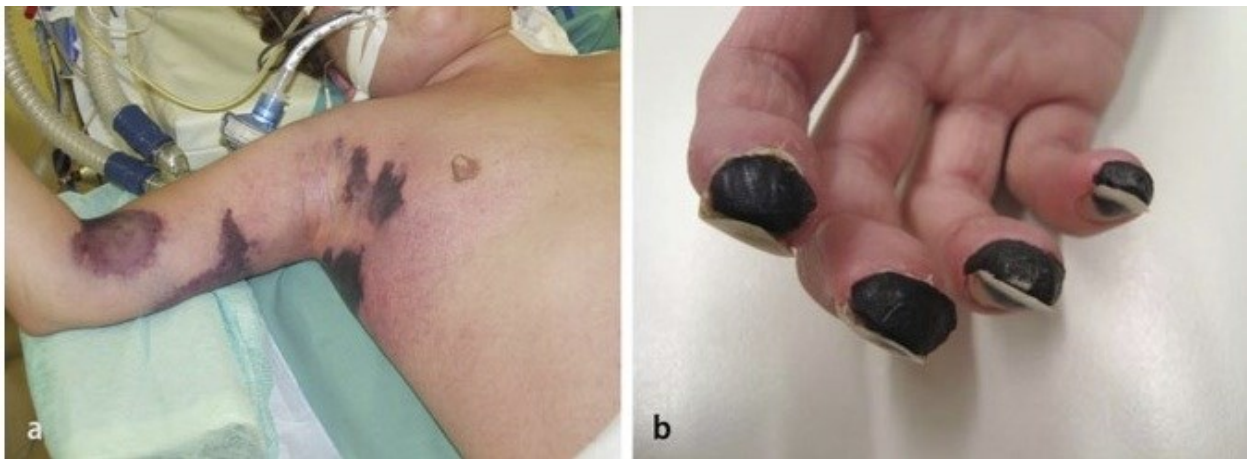


Abb. 7: Toxisches Schocksyndrom

Bei dieser 40-jährigen immunsupprimierten Patientin kommt es binnen Stunden nach Achselrasur zu einer nekrotisierenden Faszitis im Bereich von Stamm und Arm (Abbildung 7, a). Charakteristisch für ein toxisches Schocksyndrom sind Organversagen von Niere, ZNS, Lunge und Blutgerinnung. Selten finden sich, bedingt durch die GAS-Bakteriämie, Nekrosen an Akren wie Fingerkuppen oder Zehen (Abbildung 7, b) [3].

1.2.6.7 Andere NWI

Nekrotisierendes Erysipel: Hierbei handelt es sich um eine progrediente Infektion der Dermis (intradermale Infektion), die vorwiegend an den unteren Extremitäten lokalisiert ist. Das nekrotisierende Erysipel resultiert aus Bagatelltraumata, Zeckenbissen oder „neglected wounds“ und wird durch Gruppe-A-Streptokokken (GAS), die entsprechende zell-lytische Toxine bilden, verursacht. Die Erkrankung macht ungefähr 5 % aller Erysipele aus. Nach anfänglicher Schwellung und Rötung der Dermis kommt es zur Ausbildung von blau-schwarzen Blasen bzw. Epidermolysen, die das betroffene Integument irreversibel schädigen können (gleich dem Bild einer hochgradigen Verbrennung). Eine mittlere bis schwere systemische Reaktion wird in der Regel beobachtet. Die Therapie besteht entweder aus einer chirurgischen Behandlung mit Débridement der Hautnekrosen oder in leichteren Fällen aus konservativen Maßnahmen. In jedem Fall ist hochdosierte Antibiotikatherapie erforderlich [3], [36], [18].

Weinstein [60] unterteilt die nekrotisierenden Infektionen mit Clostridien in drei verschiedene Formen: Neben der clostridialen Myonekrose (siehe oben) der eigentlichen Gasbrandinfektion gibt es noch das Syndrom der „einfachen Kontamination“ und die Clostridienzellulitis. Hinsichtlich der Therapiestrategie sind unterschiedliche Maßnahmen notwendig.

Syndrom der „simplen Kontamination“: Für die oberflächlichste Ausprägungsform einer nekrotisierenden Infektion „Simple Kontamination“ ist ein grün bis schwarzer Wundbelag einer meist oberflächlichen Verletzung charakteristisch. Meistens beschränkt sich das Erregerspektrum auf *Clostridium sporogines*, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium putrificum* sowie grampositive Kokken. Da das subkutane Fettgewebe bei dieser Form nicht betroffen ist, sollte die Wunde gesäubert, offen behandelt und ggf. debridiert werden. Ohne Verzögerung der Behandlung sind die Heilungschancen hoch [4], [9], [36], [60].

Anaerobe Zellulitis (Clostridienzellulitis): Die anaerobe Zellulitis bzw. Clostridienzellulitis stellt die nächst tiefere Ausprägungsform dar. Nach einer 3-4 tägigen Prodromalphase bildet sich ein scharf begrenzter „Gasabszess“, der auf dem Grund einer schmutzig-stinkenden Wunde lokalisiert ist. Per definitionem reicht die Infektion nicht tiefer als bis zum subkutanen Gewebe. Neben den lokal heftigen Entzündungszeichen und Nekrosen sind allgemeine Reaktionen kaum sichtbar. Meistens werden Clostridien

nachgewiesen – zum Teil Clostridium perfringens. In diesem Fall sollte chirurgisch umgehend eine Revision des betroffenen Gewebes erfolgen (Eröffnung bis zum subkutanen Gewebe), um eine Beteiligung der Muskulatur auszuschließen. Bei negativem Befund und durchgeführter lokaler Wundbehandlung (Débridement) ist die Mortalität bei der Clostridienzellulitis niedrig [3], [4], [9], [36].

1.2.7 Diagnostik

Die Diagnostik der NWI setzt sich aus anamnestischen, klinischen, laborchemischen und bildgebenden Befunden zusammen – endgültige Klarheit verschafft jedoch einzig die chirurgische Exploration und Gewebeuntersuchung. Der Inhalt der Kapitel Diagnostik und Therapie wird aufgrund des ähnlichen pathogenetischen Verhaltens der verschiedenen Entitäten (clostridiale Myonekrose, Fournier-Gangrän, nekrotisierende Faszitis etc.) der NWI gemeinsam abgehandelt. Ausnahmen werden explizit angeführt.

Vor allem in der Frühphase fehlen für NWI klinisch richtungweisende Symptome (15 bis 60 % der Fälle) – sodass anfangs eine Differenzierung zwischen nekrotisierenden und nicht-nekrotisierenden Weichteilinfektionen kaum möglich ist [28]. Haywood zeigte in einer retrospektiven Studie (n=20), dass die Diagnose einer nekrotisierenden Weichteilinfektion zu 35 % (n=7) zum Zeitpunkt der Aufnahme entweder gar nicht oder als Zellulitis bzw. nicht-nekrotisierende Weichteilinfektion falsch gestellt wurde [61], [30]. Eine andere retrospektive Studie zeigte bei 89 Patienten/ Patientinnen, dass lediglich 14 % (n=12) mit einer NWI richtig diagnostiziert wurden [62], [30].

Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese des Patienten/ der Patientin ergibt nicht selten eine vorangegangene Verletzung, ein Biss/Stich-Ereignis, i.v. Drogenmissbrauch oder eine andere Kontaminationsquelle. Daneben sollte nach kürzlich stattgefundenen Reisen (z. B. Exposition mit Meerwasser) oder Erkrankungen (z. B. Scharlach oder Varizellen) gefragt werden. Insbesondere immunkompromittierende Zustände (siehe Risikofaktoren) sollten bei schweren Haut-Weichteilinfektionen den Verdacht auf eine NWI lenken. Sehr oft findet sich in der Vorgeschichte eine medikamentöse Therapie mit einem NSAR oder Immunsuppressiva (Glukokortikoide etc.) [18], [63].

Die Inspektion des Lokalbefundes sollte neben der primär verdächtigen Region auch das restliche Hautintegumentum einschließen. Auffällige Befunde wie seröse, hämorrhagische oder purulente Bläschen oder Blasen, verdächtiges Hautkolorit (grün-schwärzlich, bronzefarben, grau-blau-rot), disproportionale Schwellung und Hautnekrosen im entzündlichen Gebiet sind mit NWI weitestgehend vereinbar, geben jedoch keinen Hinweis über Schichtbeteiligung und die tatsächliche Ausbreitung [18]. Der Migrationsrand des Erythems wird in der Regel mit einem Stift markiert, um auf diese Weise den weiteren

Verlauf bzw. das Ansprechen therapeutischer Maßnahmen beurteilen zu können [63]. Krepitationen durch Gasansammlungen können im Fall von Anaerobiern palpabel, aber auch in der Bildgebung zu finden sein. Die Haut des Körperteils oder der Extremität fühlt sich außer bei clostridialer Infektion warm an [64], kann in seltenen Fällen von Muskelbeteiligung (Streptokokkenmyositis) auch kalt sein [4]. Wenig spezifisch sind vergrößerte Lymphknoten im entzündlichen Einzugsgebiet, diese können bei diffusen Infektionen (clostridiale Myonekrose) auch fehlen [64]. Nach Inzision der Wunde lässt sich mit dem Finger entlang der Faszie leicht eine Dissektion durchführen (positiver Finger-Test), die Wunde blutet nicht, Eiterbildung und übler Geruch können ebenso vorhanden sein [4], [24], [65], [66].

Als vordringliches klinisches Zeichen kann ein unverhältnismäßig starker Schmerz bzw. Druckschmerz („pain out of proportion“), der im völligen Gegensatz zu den anfangs unscheinbaren Hautveränderungen steht und auch die sichtbaren Grenzen der lokalen Veränderungen überschreitet, beobachtet werden [2], [9], [24], [30]. Häufig zeigt sich der disproportionale Schmerz an den Extremitäten, bei abdomineller oder retroperitonealer Lokalisation ist der Schmerz mittel bis wenig stark ausgeprägt. Im Spätstadium lässt die Schmerzsymptomatik infolge von Nervenzelluntergang schlagartig nach. Systemisch manifestieren sich als Ausdruck der Sepsis Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe sowie Hyper- bzw. Hypothermie sowie die typischen Blutbildveränderungen (siehe Labor) [2],[9], [30], [24].

Folgende klinische Kriterien sollten den Verdacht auf NWI lenken:

- disproportionaler Schmerz,
- Spannungsödem,
- Blasenbildung und/oder Epidermolysen,
- intrakutane Hämorrhagien,
- Missempfindungen und verminderter Schmerz (Spätstadium),
- rasche Progression,
- Krepitation,
- aasig-jauchiger Geruch,
- systemische Infektionszeichen sowie
- Indurationen [8], [18], [30].

Differenzialdiagnose

Eine nichtinfektiöse Haut-Weichgewebskrankung wie das Pyoderma gangraenosum sollte differenzialdiagnostisch so früh wie möglich ausgeschlossen werden. Diese Erkrankung ist autoimmunologisch bedingt und zeigt ein der NWI ähnliches Erscheinungsbild.

Das therapeutische Vorgehen bei Pyoderma gangraenosum ist in erster Linie konservativ und erfolgt durch immunsuppressiver/ –modulierender Maßnahmen – d. h. die Behandlung weicht erheblich von der einer NWI ab [24], [67].

Fehlen spezifische Symptome, kann eine NWI mit einer Zellulitis, einer Extremitätenischämie, Thrombophlebitis oder Thrombose verwechselt werden. Auch lokale Infektionen wie Furunkel, Follikulitis, Erysipel oder Abszess sind in der Differentialdiagnostik relevant. Solange eine NWI nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann, sollte sie jedoch immer in die Überlegungen einbezogen, und die weiterführende Diagnostik entsprechend der klinischen Symptomatik veranlasst werden [36], [24], [67].

1.2.7.1 Labor

Die Laboranalyse sollte Blutbild inklusive Differenzialblutbild, Leber-Nierenfunktionswerte, Elektrolyte, Blutgerinnung sowie Zellzerfallsindikatoren umfassen. Derzeit gibt es keinen alleinigen Laborwert im Blut, der das Vorhandensein einer nekrotisierenden Weichteilinfektion nachweist [9].

Die laborchemische Untersuchung bei NWI wird zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme aber auch zur Verlaufskontrolle durchgeführt. Laborchemisch zeigen sich eine deutliche Leukozytose, in schwersten Fällen, v.a. bei Clostridialer Myonekrose jedoch eine Leucopenie, eine Thrombozytopenie und eine massive Erhöhung der Akut-Phase-Proteine. Bei Muskelbeteiligung ist meistens die Kreatininkinase (CK-MM) erhöht, bei Myolyse auch das freie Myoglobin. Weiters finden sich Hyperglykämie, Hyperkalzämie, metabolische Azidose, Hyperkaliämie, Hyponatriämie und Anämie. Die Prothrombinzeit und die partielle Thromboplastinzeit können um das Eineinhalbfache des Referenzbereichs erhöht sein. Organmanifestationen im Sinne einer Multiorgandysfunktion bzw. Multiorganversagens, wie sie im fortgeschrittenen Stadium häufig anzutreffen sind, spiegeln sich im Labor durch Veränderung der Nieren- und Leberfunktionswerte wider. Dies zeigt sich typischerweise

im Anstieg des Serumkreatinins und in einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance bzw. GFR. Leberwerte wie GTP (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transferase) und GLDH (Glutamat-Dehydrogenase) sind bei veränderter Leberzellintegrität teils stark erhöht, Gerinnungsfaktoren oder Makromoleküle wie Albumin aufgrund der reduzierten Syntheseleistung vermindert. Auch ein erhöhter Procalcitonin-Wert deutet auf eine schwere systemische Infektion hin [2], [13], [9], [24], [64], [68], [69], [70].

Die im Labor zu beobachtenden Veränderungen sind nicht spezifisch für die NWI und treten auch bei anderen Erkrankungen auf. Die Abgrenzung einer nekrotisierenden Weichteilinfektion von einer nicht-nekrotisierenden gelingt laut Wall nur auf der Basis eines Scoring-Systems: Bei NWI beträgt zum Zeitpunkt der Aufnahme die Leukozytenzahl $> 15,4/\text{nl}$, die Natriumkonzentration im Serum dagegen $< 135 \text{ mmol/l}$. Die Sensitivität/Spezifität dieser Konstellation beträgt (90 %/76 %) mit einem negativen prädiktiven Wert (NPW) von 99 % bzw. einem positiven prädiktiven Wert (PPW) von nur 26 %. Somit eignet sich diese Methode sehr gut, um eine NWI auszuschließen, jedoch nicht, um diese nachzuweisen [30], [71].

In einer anderen Studie zeigten Yaghoubian et al (retrospektiv, n=124 Patienten/Patientinnen), dass zum Zeitpunkt der Aufnahme bei einem Serumlaktat-Wert von $> 54 \text{ mg/dl}$ und einem Serumnatrium-Wert von $< 135 \text{ mmol/l}$ mit Mortalitätsraten um 32 % für nekrotisierende Weichteilinfektionen zu rechnen ist [72].

SCORE-Systeme

Der LRINEC-Score (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) erlaubt die Differenzierung zwischen einer nekrotisierenden Faszitis und einer anderen Haut-Weichteilinfektion. Mit Hilfe von sechs unterschiedlichen Laborparametern (siehe Tab. 6) kann ein Score zwischen 0 und 13 Punkten berechnet werden, der eine Einstufung in drei Risikogruppen für das Vorhandensein einer NWI ermöglicht. Ein LRINEC-Score ≤ 5 bestätigt ein geringes Risiko (Wahrscheinlichkeit einer NF liegt bei $< 50 \%$), ein LRINEC-Score von 6-7 ist als mittleres Risiko zu bewerten (50-75 %) und ein LRINEC-Score ≥ 8 muss als hohes Risiko für Vorliegen einer NWI angesehen werden ($> 75 \%$) [24], [30], [73].

Variable (Einheit)		Score
C-reaktives Protein (mg/dl)	<150	0
	≥150	4
Leukozyten (/μl)	<15	0
	15-25	1
	<25	2
Hämoglobin (g/dl)	>13,5	0
	11-13,5	1
	<11	2
Natrium (mmol/l)	>135	0
	<135	2
Kreatinin (μmol/l)	<141	0
	>141	2
Glukose (mmol/l)	<10	0
	>10	1

Tab. 6: LRINEC-Score [24]

Einerseits konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei einem LRINEC-Score ≥ 6 die Sterblichkeit und die Anzahl an Amputationen signifikant stiegen. Die berechneten PPW und NPW lagen bei 92 % bzw. 96 % [73]. Andererseits wurde in einer anderen Untersuchung eine Spezifität von 57 % und Sensitivität von 80 % bei einem Grenzwert ≥ 6 ermittelt [30]. Laut Wong et al wird auch aus diesem Grund empfohlen, schon bei mittlerem Risiko weitere diagnostische Maßnahmen (Bildgebung, Biopsie, chirurgische Exploration) einzuleiten [74].

Der FGSI-Score (Fournier's Gangrene Severity Index) setzt sich in Anlehnung an den APACHE II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) aus klinischen und laborchemischen Parametern wie z.B. Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Serum-Natrium, Serum-Kalium, Serum-Kreatinin, Hämatokrit, Leukozytenzahl und Bikarbonat zusammen. Abhängig von der Abweichung, positiv oder negativ vom jeweiligen Referenzbereich, werden 0 bis 4 Punkte für jeden Parameter vergeben. Das ergibt in Summe eine mögliche Punkteanzahl zwischen 0 und 36. Der FGSI dient der Risikoabschätzung bei der Fournier-Gangrän. Eine Studie, die diesen Score in der Praxis erprobte, konnte zeigen, dass ein Wert > 9 eine Sterblichkeitsrate von 75 % und ein Wert < 9 eine Überlebensrate von 87 % aufweisen [75].

Der in der Intensivmedizin verwendete APACHE II Score dient einer allgemeinen Risikobewertung [76]. In einer retrospektiven Studie mit 67 Patienten/ Patientinnen wurde für NWI gezeigt, dass ein APACHE II Score ≥ 13 mit einer signifikant höheren Komplikations- /Sterblichkeitsrate verbunden ist ($p=0,001$) [77]. Ein Score-System mit Bezugnahme auf myonekrotische Erkrankungen wie im Fall der clostridialen Myonekrose wurde bislang nicht erarbeitet.

1.2.7.2 Bildgebende Verfahren

1.2.7.2.1 Röntgen

Zur Beurteilung von NWI ist die konventionelle Röntgenaufnahme des Weichteilgewebes den anderen bildgebenden Verfahren (z. B. Sonografie, CT, MRT) von der Sensitivität her deutlich unterlegen. Sie ist sogar weniger treffsicher als die physikalische Untersuchung, zumal im fortgeschrittenen Stadium Gasansammlung bereits palpabel sind. Außerdem fehlen im Anfangsstadium nekrotisierender Weichteilinfektionen richtungsweisende Zeichen – daher hat das Röntgen für die (akute) Diagnostik nur einen geringen Stellenwert [2], [9], [23].

Eine Röntgenaufnahme ist jedoch dann indiziert, wenn Frakturen, Fremdkörper oder Gaseinschlüsse eine Rolle spielen [36].

Im fortgeschrittenen Stadium zeigt das native Röntgen eine Schwellung in Form eines verbreiterten Weichgewebeschatens. Röntgenologisch imponieren subkutane bzw. subfasziale Gasformationen. Letzteres ist jedoch nur bei Vorliegen gasbildender Keime zu sehen und selbst bei gleichem Keimspektrum nicht bei allen Patienten/ Patientinnen gleich häufig anzutreffen. Bei nekrotischen Veränderungen der Muskulatur durch Gasbildner zeigt diese eine gefiederte Struktur, die durch interseptale Gasbildung verursacht wird [30], [24], [36].

Aufgrund der guten Knochendarstellung lassen sich entzündliche Erkrankungen des Knochens (z. B. Osteomyelitis) einfach abgrenzen [3].



Abb. 8: Röntgenaufnahme der linken Tibia; Pfeil markiert Gasansammlungen über der Faszie [78]

1.2.7.2.2 Sonografie

Die sonografische Untersuchung des involvierten Weichteilgewebes ist weitaus sensitiver als das Röntgen und ermöglicht kostengünstig und schnell den Verdacht auf eine NWI zu erhärten. Vor allem die anatomische Schichtbeteiligung einer schweren Weichteilinfektion respektive deren Ausbreitung kann gut dargestellt werden – die Qualität der Untersuchung hängt jedoch sehr von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers ab [9], [23].

Dieses nicht invasive, bildgebende Verfahren beruht auf dem Echo-Prinzip. Ein aus dem Schallkopf entsandter Ultraschall (Frequenz > 20 kHz) wird vom Weichteilgewebe entsprechend seiner Zusammensetzung und physikalischen Dichte unterschiedlich reflektiert. Aufgrund der Laufzeitunterschiede des zurückgeworfenen Signals kann die Schichtstruktur rekonstruiert und als Sonogramm angezeigt werden [79], [80].

Sonografisch lassen sich bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen Flüssigkeits- und Gasansammlungen als auch indirekte Entzündungszeichen (Schwellung der Faszie bzw. des Muskelgewebes) darstellen. Im Fall der nekrotisierenden Fasziiitis findet sich ein schmaler echoarmer Flüssigkeitssaum zwischen Subkutangewebe und der angrenzenden Muskulatur, was morphologisch der Fasziennekrose entspricht. Ist dieser > 4 mm im Faszienbereich verbreitert, dann bestehen eine Spezifität von 93 % und eine Sensitivität von 88% und damit ein deutlicher Hinweis auf Fasziiitis. Insbesondere perifasziale Flüssigkeitsansammlungen können auf Gewebenekrosen hindeuten. Im Fall perifaszialer Luftansammlung zeigt sich ein hyperechogenes, punktförmiges Echo mit dorsaler Schallauslöschung. Die sonografische Untersuchung dient in erster Linie der raschen, groben Feststellung der Ausdehnung des Weichteilinfektes, und damit auch der Einschätzung des Operationsumfanges [2], [4], [30], [24], [28].

Eine zusätzliche, diagnostische Möglichkeit eröffnet sich mit der sonografisch-gesteuerten Feinnadelaspiration und anschließender Gramfärbung des Aspirats zum raschen, mikroskopischen Keimnachweis. Dieses diagnostische Verfahren wird in der Literatur allerdings nur selten favorisiert [4], [81].

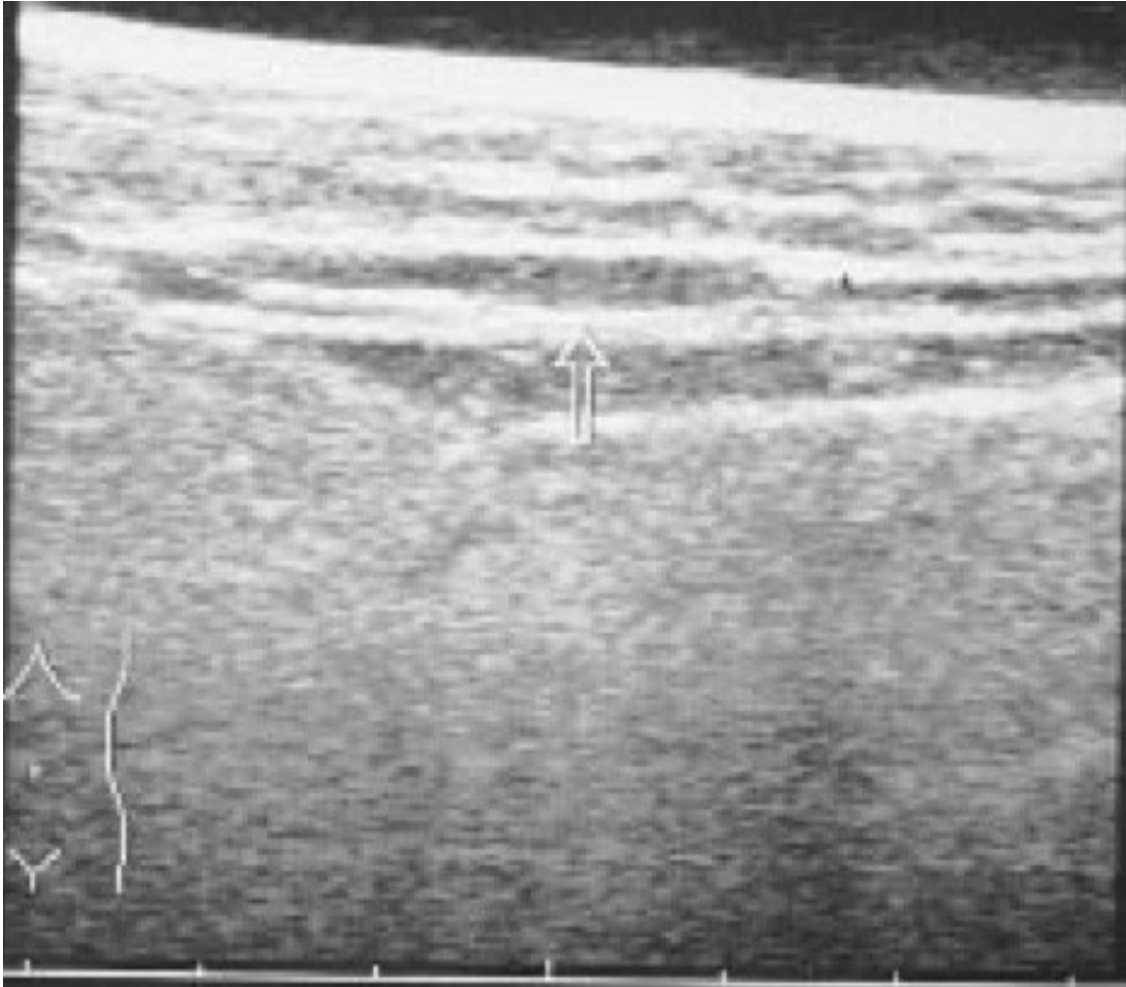


Abb. 9: Sonografische Darstellung einer NF. Der Pfeil zeigt einen echo-armen Saum im Bereich der nekrotischen Faszie. Eine exakte Abgrenzung von der darunter liegenden Muskelschicht ist noch möglich [45].

1.2.7.2.3 Computertomografie (CT)

Gegenüber dem konventionellen Röntgen zeichnet sich die Computertomografie (CT) durch eine wesentlich größere Kontrastierung und somit eine bessere Weichteildifferenzierung aus [82].

Als Hinweis für eine nekrotisierende Weichteilinfektion gilt eine Verdickung der Faszien mit Dichteanhebung im oberen bzw. unteren Faszienblatt und angrenzenden Subkutangewebe. Mit Hilfe der CT können daher subkutane und parafasziale Gaseinschlüsse sowie fokale Flüssigkeitsansammlungen wesentlich früher und exakter als bei der physikalischen Untersuchung diagnostiziert werden. Bei Beteiligung der Muskulatur finden sich Fiederung sowie gelegentlich Gasformationen. Aufgrund der hohen Auflösung einer CT ist die Bestimmung der anatomischen Ausdehnung gut möglich [23], [24], [30], [66], [83]. Dies ist gerade bei der Fournier-Gangrän indiziert, um eine abdominelle oder intrapelvine Ausbreitung auszuschließen [36], [84].

In der CT lassen sich gut bzw. schlecht vaskularisierte Gewebeabschnitte durch Kontrastmittelgabe darstellen. Dadurch ist es möglich zwischen einem diffusen Weichteilinfekt, einem Hämatom oder einem Abszess zu differenzieren. Weiters ermöglicht die Computertomografie eine quantitative Bestimmung der Gewebedichte. Somit können Strukturen sowohl anatomisch als auch ihrer Genese zugeordnet werden [23], [24], [30], [36], [66], [84], [83].



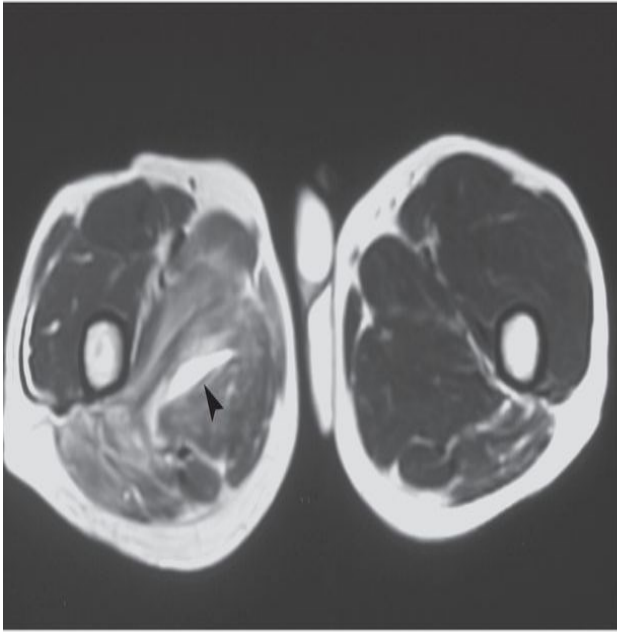
Abb. 10: Diffuse Gasansammlungen des linken Oberschenkels bis zum Becken [85].

1.2.7.2.4 Magnetresonanztomografie (MRT)

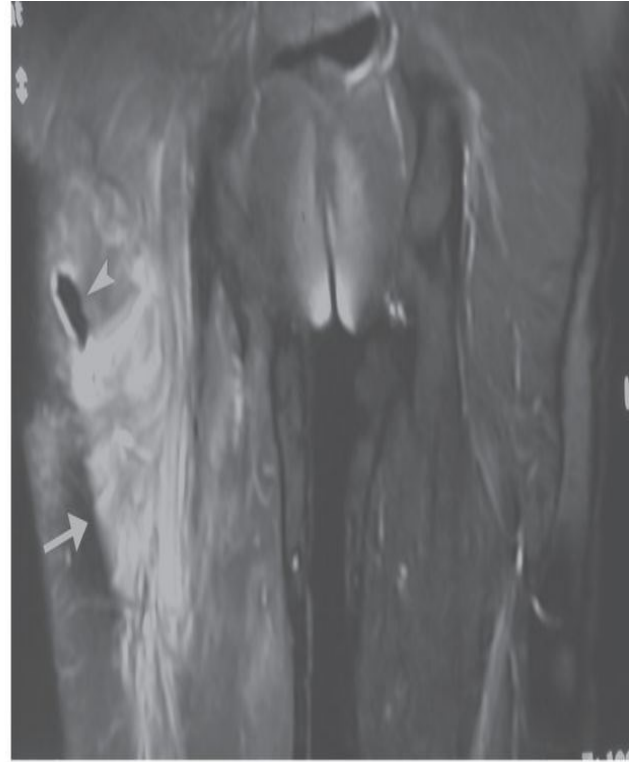
Von allen bildgebenden Verfahren weist die Magnetresonanztomografie (MRT) die höchste Sensitivität (89 bis 100 %) hinsichtlich der Darstellung von Prozessen in den Weichteilen auf. Die Spezifität der Untersuchung ist jedoch eher gering und liegt nur zwischen 46 und 86 %. Zum einen lassen sich bereits geringste Unterschiede des Wassergehalts des infizierten Gewebes nachweisen, zum anderen können mittels MRT pathologische Prozesse genau anatomisch zugeordnet werden [2], [9], [24], [66].

Gerade bei NWI geringer bis mittlerer Infekt-Progression, die nur mit unscheinbaren Hautveränderungen (z. B. Erythem) einhergehen, kann mit Hilfe der MRT z. B. zwischen einer Zellulitis und einer NWI differenziert werden. Beide Krankheitsbilder zeigen aus dem Subkutangewebe in der T1-gewichteten Aufnahme eine verminderte Signalintensität und in der T2-gewichteten Aufnahme eine verstärkte Signalintensität. Bei der nekrotisierenden Faszitis kommt es jedoch im Bereich der Faszie, und bei einer clostridialen Myonekrose im Muskelgewebe zu einer T2-Signalanhebung. Aus diesem Grund wird, sofern verfügbar, die MRT zunehmend für die differenzialdiagnostische Abgrenzung innerhalb der Weichteilinfektionen eingesetzt [9], [23], [86].

Die MRT und CT sollten die chirurgische Exploration, Gramfärbung und histologische Aufarbeitung dennoch nicht ersetzen. Mehrere Studien verwiesen darauf, dass eine CT- oder MRT-Untersuchung in der Diagnostik von NWI die Mortalität und Morbidität nicht zwangsläufig positiv beeinflussen konnten. Umgekehrt besteht die Gefahr, die operative Intervention durch ausufernde Diagnostik zu verzögern [64], [87], [88], [89].



(a)



(b)

Abb. 11: MRT-Aufnahme einer Gasbrandinfektion mit einsetzender Myonekrose [90].

1.2.7.3 Mikrobiologie

Bei der mikrobiologischen Untersuchung nekrotisierender Weichteilinfektionen müssen die auslösenden Mikroorganismen frühestmöglich durch lokale Abstrichentnahme bzw. im Fall generalisierter Infektion mittels Blutkultur identifiziert werden. Erstere kann bereits präoperativ sehr hilfreich für eine zielgerichtete Antibiotikaaanpassung sein. Die Blutkultur bildet das im Rahmen der Bakteriämie vorherrschende Erregerspektrum ab und sollte aus diesem Grund bei systemischen Infektionszeichen ehestmöglich angelegt werden.

Der Wundabstrich dient der Gewinnung von Material aus Hautblasen, Unterhautfettgewebe oder offenen Wunden und wird mittels Spatel, Wattetupfer oder kleiner Bürsten entnommen. Die am meisten verbreitete Lösung stellt die Methode nach Levine dar: Unter mittlerem Druck mit leicht bohrender Bewegung wird ein befeuchteter Abstrichtupfer über eine 1 x 1 cm große Fläche der Wunde abgerollt. Durch den Druck hervortretendes Wundexsudat schwemmt dabei Infektionserreger aus tieferen Gewebeschichten an die Oberfläche, die anschließend untersucht und identifiziert werden können. Wichtig ist, dass der Vorgang über vitalem Gewebe stattfindet. Bei polymikrobiellen Infektionen kann es zum Teil schwierig sein, zwischen der Standortflora und synergistisch wirkenden Erregern zu unterscheiden. Deshalb muss die Entnahmestelle des Abstrichs genau festgehalten werden. Im Anschluss daran sollte umgehend eine Gramfärbung des gewonnenen Zellmaterials vorgenommen werden. Diese ermöglicht eine Differenzierung zwischen grampositiven und gramnegativen Stämmen. Die mikroskopische Untersuchung des Materials kann darüber hinaus eine Aussage über die Morphologie (z.B. Kokken, Stäbchen) der vorliegenden Erreger treffen. Die anschließende Anlage einer Bakterienkultur im Medium dient nicht nur der genaueren Typisierung sondern auch der Resistenzbestimmung. Eine Typisierung der Erreger bezüglich ihrer Virulenzgene kann im Zweifelsfall zusätzlich veranlasst werden. [18], [9], [36], [24], [91]. Leider erweist sich der oberflächliche Wundabstrich häufig als insensitiv, da in nur 10 bis 25 % der Fälle ein Erreger nachzuweisen ist. Die direkte intraoperative Entnahme eines Abstrichs gibt hingegen zu 90 % das auslösende Erregerbild wider.

Die Anlage einer Blutkultur ist insbesondere bei frühen systemischen Infektionszeichen eine gängige Methode der Erregerbestimmung – auch wenn in Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass die Blutkultur lediglich bei 20 % der Patienten/ Patientinnen die auslösenden Erreger nachweist. Bis zur Diagnosestellung vergehen jedoch einige Tage [30], [92]. Die eigens für die Blutkultur vorgesehenen, sterilen Substratbehältnisse sind

mit einem speziellen Nährmedium und Gasgemisch gefüllt, das für die Anzucht von Aerobiern oder Anaerobiern geeignet ist. Bei 37 °C werden die Flaschen anschließend in einem Brutschrank für mehrere Tage kultiviert. Nach erfolgter Kultivierung wird die Erreger- bzw. Resistenzbestimmung durchgeführt [93].

1.2.7.4 Histologie

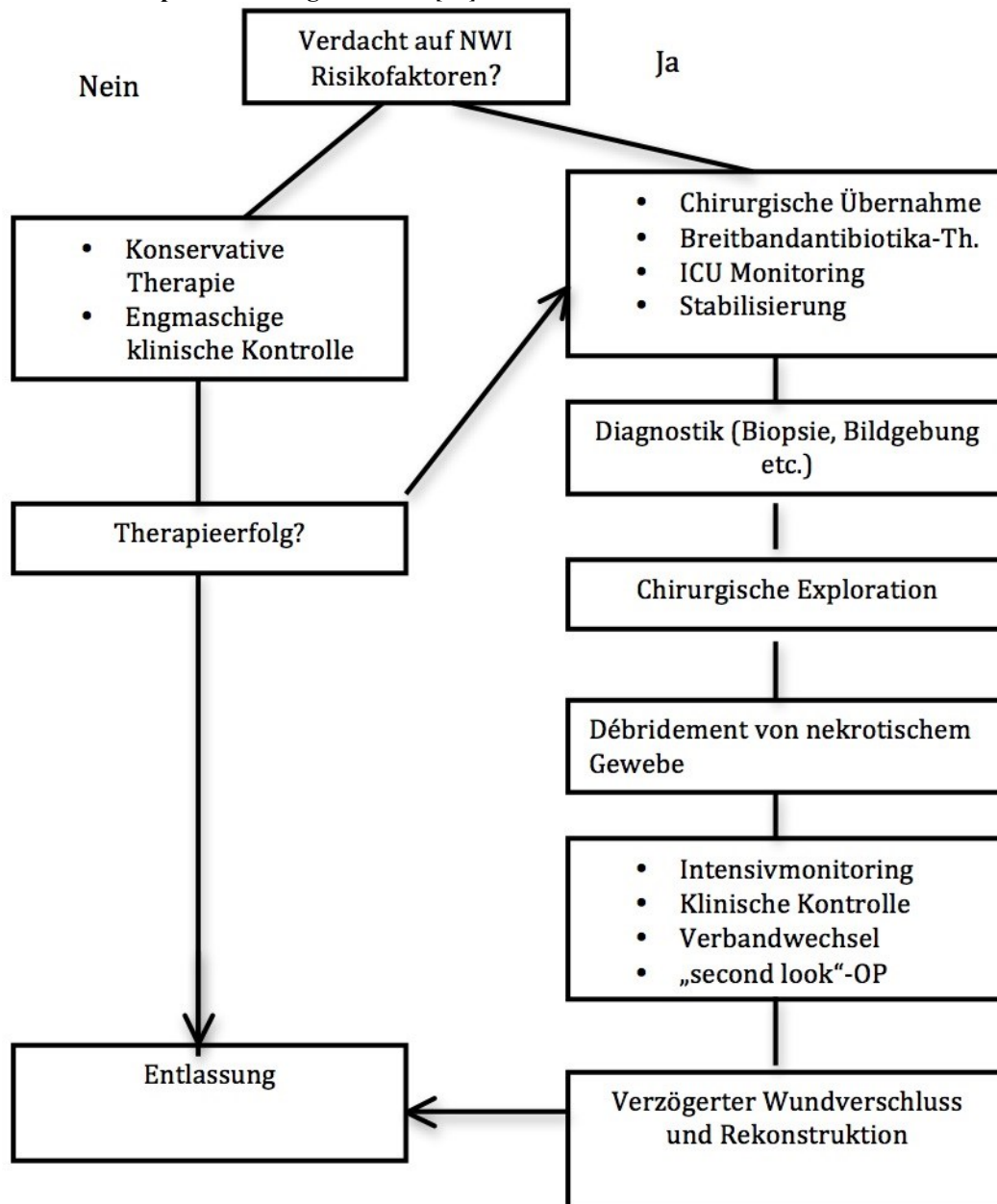
Die histologische Untersuchung und die damit verbundene Diagnosesicherung setzt die Gewinnung einer Gewebeprobe voraus. Im besten Fall geschieht dies intraoperativ, damit die Weichteilverhältnisse zusätzlich auch makroskopisch beurteilt werden können. Die Stelle der Biopsie darf nicht im initialen Infektionsgewebe liegen. Im Biopat sollten alle Strukturen, einschließlich der Faszie, erfasst sein. Gelegentlich zeigt sich bei der Biopsie bereits eine typische, grün-schwärzlich zerlaufende Kolliquationsnekrose [9]. Histologisch charakteristisch sind bei NWI fokale Nekrosen, Mikroabszesse, Mikrothromben, Hämorrhagien, polymorphkernige Granulozyten-infiltrate und eine hohe Bakteriendichte im untersuchten Präparat [9], [30].

Der Einsatz einer Schnellschnittuntersuchung („frozen section“-Biopsie, Feinnadelpunktion) zur präoperativen Diagnosesicherung ist äußerst umstritten. Von einzelnen Autoren wurde zwar eine bessere Überlebensrate beschrieben [24], [94]. Das Verfahren wird in der Praxis allerdings selten durchgeführt, da bei NWI eine intraoperative Beurteilung bevorzugt wird und die Schnellschnittuntersuchung von der Mehrheit der Autoren als insensitiv und therapieverzögernd beschrieben wurde [4], [24], [66].

1.2.8 Therapie

Die Therapie nekrotisierender Weichteilinfektionen erfolgt multimodal und interdisziplinär und umfasst intensivmedizinische Versorgung, chirurgische Maßnahmen sowie eine gezielte Antibiotikatherapie. Zu den supportiven Maßnahmen zählen die hyperbare Sauerstofftherapie und die intravenöse Immunglobulintherapie. Zentraler Faktor bei der Behandlung nekrotisierender Weichteilinfektionen ist neben der raschen Diagnose das radikal durchgeführte chirurgische Débridement, das so früh wie möglich erfolgen sollte. Im Zuge des oft langwierigen Wundmanagements müssen offen liegende Wundverhältnisse in weiteren Schritten plastisch-rekonstruktiv versorgt und geschlossen werden [30].

Abb. 12: Therapeutischer Algorithmus: [95]



1.2.8.1 Chirurgische Intervention

Bei Verdacht auf eine nekrotisierende Weichteilinfektion wird die sofortige chirurgische Intervention in Form eines chirurgischen Débridements als einzig lebensrettende Notfallmaßnahme angesehen. Laut Wong kommt es zu einem erheblichen Anstieg der Letalität, wenn die Intervention mehr als 24 Stunden nach Einweisung ins Krankenhaus durchgeführt wird [12]. Eine retrospektive Untersuchung zeigte einen Letalitätsanstieg von 4,2 % auf 38 % bei Vorliegen eines verspäteten oder unzureichenden Débridements [30], [96].

Die Indikation für ein chirurgisches Vorgehen ergibt sich aus „harten klinischen Zeichen“ [24] wie einer systemischen Intoxikation (Blutdruckabfall, Tachykardie, Fieber etc.), einer bestehenden Weichteilinfektion, nekrotischer Hautveränderungen oder dem Nachweis von Gasansammlungen im Weichteilgewebe. Auch die fehlende klinische Besserung bei vorhandenem Weichteilinfekt und zielgerichteter Antibiotikatherapie sollte zur chirurgischen Exploration veranlassen [47].

Nekrotisches Gewebe perpetuiert unkontrollierte Keimbesiedelung und -vermehrung, die im betroffenen Gebiet zur weiteren Infektionsausbreitung führt. Durch das Vorhandensein von Nekrosen werden unter anderem auch Heilungsvorgänge verhindert. Durch die Entfernung nekrotischen Gewebes inklusive fibrinöser Beläge kann daher der pathogenetische Kreislauf durchbrochen werden. Für die NWI erweist sich das chirurgische Debridement als effektivstes Verfahren, bei dem mittels chirurgischer Instrumente wie Skalpell, Ringkürette oder Schere eine Abtragung erfolgt.

Der sogenannte „scharfe Löffel“, der in der Regel eher stumpf ist und auch angrenzendes gesundes Gewebe schädigt, sollte beim Débridement nicht eingesetzt werden. Darüber hinaus gibt es die Möglichkeit eines mechanischen, enzymatischen oder autolytischen Débridements [4], [97], [98], [99].

Noch während der Erstoperation sollten Abstriche und Gewebeproben aus Wundrändern zur histologischen Untersuchung entnommen werden, auch wenn dies keine unmittelbare Auswirkung auf den Eingriff hat (s.o.) .

Im Zuge der Operation wird in Allgemeinnarkose das offensichtlich infizierte Areal so weit debridiert, bis gesundes Gewebe zum Vorschein kommt. Betroffenes Gewebe ist grau bis grünlich gefärbt, breiig (matschig), ein Widerstand der Faszie bei der Resektion fehlt. Generell weicht nekrotisches Gewebe sofort auseinander, zeigt thrombotische Verschlüsse und blutet nicht. Ist die Muskulatur hochgradig ödematös, jedoch noch vital, muss ein Kompartmentsyndrom ausgeschlossen werden. Liegt es vor, ist durch Spaltung der

entsprechenden Faszienstrukturen sofort eine Entlastung durchzuführen. Engmaschiges Monitoring der Vitalität der Strukturen im ehemaligen Kompartiment ist erforderlich.

Begleitend können in Abhängigkeit vom Erregerspektrum Eiterbildung, Krepitation oder fauliger Geruch vorliegen. Bei Beteiligung tiefer Gewebeschichten müssen die darüber liegenden Strukturen, so sie gesund sind, in kleineren Abständen inzidiert werden, um die Grenzen der Infektausbreitung einschätzen zu können. Das Verbleiben von sogenannten „Wundtaschen“ sollte weitestgehend vermieden werden. Einerseits gilt es, mit der nötigen Radikalität vorzugehen, andererseits muss gesundes Gewebe so weit wie möglich erhalten werden [95].

Zur Beurteilung des Lokalbefundes teilt Wong die betroffene Region in 3 Zonen ein. Zentral nekrotisches Gewebe wird als Zone 1 definiert. Daran grenzt Zone 2 mit alterierten Weichgewebeeigenschaften (Gewebeödem und verminderte Durchblutung). Zone 3 zeigt sich vital, ohne entzündliche Veränderungen. Die Zone 1 sollte uneingeschränkt exziiert werden. Bei Zone 2 muss die Gewebequalität bzw. -perfusion kritisch hinsichtlich der Rekapillarisations-Zeit und Konsistenz des Gewebes geprüft werden, um Gewebe ohne Erholungstendenz auszumachen [30], [100].

Die Durchführung eines Redébridements oder „second-looks“ innerhalb von 6 bis 36 Stunden wird empfohlen, um einerseits den Erfolg des Ersteingriffes zu evaluieren und andererseits neu entstandenes (demarkiertes) Nekrosegewebe zu debridieren.

Es hat sich gezeigt, dass bei NWI durchschnittlich 5 bis 6 Reoperationen notwendig sind, bevor ein Wundverschluss vorgenommen werden kann [8], [30].

Sofern keine fortgeschrittene Muskelnekrose vorliegt, ist eine Amputation oder Exartikulation einer Gliedmaße im Zuge des Ersteingriffes in der Regel nicht erforderlich. Eine ablativ Maßnahme ist erst dann indiziert, wenn die Weichteilinfektion ein Gelenk miterfasst, sich aggressiv in Richtung des Körperstamms ausbreitet oder der Großteil einer Muskelgruppe nekrotisch ist und daher keine funktionstüchtige Extremität mehr zurückbleiben würde [30], [28], [95], [101].

Die Ablatio testis ist bei perineal- und perianal-lokaliserten Infektionen nur äußerst selten erforderlich, da die Tunica albuginea eine natürliche Barriere darstellt, und die Gefäßversorgung, die von cranial über den Funiculus spermaticus läuft, meist intakt bleibt. Aus chirurgischer Sicht ist in dieser Situation jedoch eine vorübergehende Stomaanlage unter Umständen sinnvoll, heute ist dies bei erhaltenem Sphincter jedoch oft durch Anlage

eines Stuhlkollektorsystems nicht mehr erforderlich. . Alle Maßnahmen dienen der verbesserten Wundheilung, da eine erneute Kontamination mit Darmbakterien vermieden wird. Ggf. muss ein suprapubischer Blasenkatheter eingelegt werden, um eine ascendierende Infektion zu verhindern [30], [33].

Bei der nekrotisierenden Fasziiitis im Zervikalbereich und der deszendierenden Mediastinitis wird aus anatomischen Gründen mitunter von einem radikalen Débridement Abstand genommen und lediglich multikompartimentell drainiert [30], [102].

Die offene Wundbehandlung bei großen Haut- und Weichteildefekten sollte nach den 4 Phasen der Wundheilung erfolgen.

In der exsudativen Phase (Phase 1) kommt es zum Übertritt von Blutplasma und korpuskulären Blutkomponenten aus dem Kapillarbett in das Wundgebiet und umliegende Gewebe. Unter anderem spielen Thrombozyten durch Freisetzung von Wachstumsfaktoren bzw. Zytokinvermittlung eine wesentliche Rolle bei der Wundheilung. Die Wunde sollte in dieser Phase unbedingt feucht gehalten werden, da dadurch die Proteinbestandteile der körpereigenen Wundheilung eine ausreichende Wirkung entfalten können. Gleichzeitig entzieht das feuchte Milieu einem Großteil der Bakterien die im Wundgebiet vorherrschenden, idealen Wachstumsbedingungen.

In der resorptiven Phase (Phase 2), die zwischen dem 1. und dem 3. Tag der Wundheilung einsetzt, müssen gebildete Fibronektine und Zelldetritus mechanisch aus dem Wundgebiet entfernt werden, da diese die Wundheilung behindern. Bei großen Weichteildefekten muss dies meist chirurgisch geschehen. Das Wundgebiet sollte in regelmäßigen Abständen gespült, gesäubert und mit feuchten Tüchern bedeckt werden. Essenziell in der resorptiven Phase ist die konstante Aufrechterhaltung des feuchten Milieus.

In der nachfolgenden proliferativen Phase (Phase 3), die zwischen Tag 4 und 7 stattfindet, bildet sich erstmals Granulationsgewebe aus. Die Reparaturmechanismen dürfen durch mechanische Reizung nicht weiter gestört werden. Bei der Anwendung einer Vakuumtherapie gilt es deshalb beim Wechsel behutsam vorzugehen. Für die weitere Aufrechterhaltung des feuchten Milieus können antiadhäsive Wundverbände und zusätzliche Hydrofaserverbände bzw. Hydrogele eingesetzt werden.

In der regenerativen Phase (Phase 4) kommt es zur Narben- bzw. Epithelneubildung in und an der Wunde. Die Quervernetzung des Kollagens führt zu einer Erhöhung der Zugfestigkeit des betroffenen Gebiets [3], [30], [103].

Nach Möglichkeit erfolgt der definitive Wundverschluss durch eine sekundäre Direktnaht. Meistens ist jedoch der Substanzdefekt so groß, dass eine schrittweise Wundverkleinerung in Verbindung mit Vakuumverbänden oder Dermatotraktion vorgenommen werden muss. Ein plastischer Verschluss des Defektes erfolgt je nach Schichtbeteiligung und Lokalisation durch Spalt-/Vollhauttransplantation, durch lokale/regionale Lappenplastik oder durch freie/gestielte Lappen [95], [104].

1.2.8.2 Antibiotikatherapie

Derzeit existieren keine prospektiven Studien, von denen eine Antibiotikaempfehlung für nekrotisierende Weichteilinfektionen deduziert werden könnte. Die meisten Untersuchungen und die darin enthaltenen Empfehlungen sind retrospektiv oder leiten sich von „komplizierten Haut-Weichteilinfektionen“ mit vergleichbarem Erregerbild ab [8].

Einheitlicher Konsens besteht darin, dass die Antibiotikatherapie bereits bei Verdacht auf eine NWI intravenös und hoch dosiert als Breitbandantibiose begonnen wird. In der Regel geschieht dies bereits präoperativ und ohne entsprechenden Erregernachweis. Bei der Wahl des Antibiotikums gilt es empirisch-kalkuliert das zu erwartende Keimspektrum abzudecken. Das zeitintensive Anlegen von Blutkulturen oder Antibiogrammen hat primär keinen therapiebestimmenden Charakter und somit auch „keinen Einfluss auf die AB-Therapie“. Wenn weitere mikrobiologische Ergebnisse vorliegen, kann die Antibiose entsprechend adaptiert werden [8], [9], [28], [95]. Angesichts häufiger polymikrobieller Infekte mit aerob grampositiven und gramnegativen sowie anaeroben Erregern empfiehlt sich eine Kombination bestehend aus einem β -Laktam-Antibiotikum (Penicillin oder Cephalosporin), einem Aminoglykosid oder Chinolon und Metronidazol oder Clindamycin (Anaerobier). Die Dosierung der jeweiligen Antibiotika-Wirkstoffe wird in Tabelle 7 angeführt. Aufgrund des immer häufigeren MRSA-Nachweises müssen auch Daptomycin, Linezolid und ggf. Fosfomycin oder Rifampicin je nach empirischen und geografischen Grundlagen zusätzlich in die Auswahl der Antibiotika aufgenommen werden [3], [8], [9], [30], [101].

Tab. 7: Antibiotikadosierung [9]

Wirkstoff	Dosis	Intervall
Penicillin G	24-30 Mio. I.E./24 h	4 Einzeldosen/24 h
Gentamicin	360 mg/24 h	1-2 Einzeldosen/24 h
Metronidazol	1000-1500 mg/24 h	2-3 Einzeldosen à 500 mg/24 h
Clindamycin	1800-2400 mg/24 h	3-4 Einzeldosen à 600 mg/24 h
Piperacillin/Tazobactam	12 g/1,5 g/24 h	3 Einzeldosen/24 h
Ciprofloxacin	800 mg/24 h	2 Einzeldosen/24 h
Ceftriaxon	2 g/24 h	1 Einzeldosis/24 h

Zu berücksichtigen gilt, dass die lokale Minderdurchblutung des infizierten Gewebes oder thrombotische Gefäßverschlüsse die Wirkung eines Antibiotikums beträchtlich einschränken, sodass kein ausreichend hoher lokaler Wirkspiegel aufgebaut werden kann. Gerade hypoxisches Gewebe mindert die oxidative Abwehr der Leukozyten dauerhaft, aber auch die Wirkung einzelner Antibiotika ist unter hypoxischen Bedingungen eingeschränkt. Infolge dieser limitierenden Faktoren kann bei Verzicht auf ein Débridement von NWI bei alleiniger Antibiotikatherapie meist keine Ausheilung erzielt werden [9], [22].

Die intravenöse Antibiotikatherapie ist für mindestens 2 Wochen bzw. bis zur Normalisierung von Klinik und Laborwerten (CRP, Körpertemperatur, Leukozyten) indiziert. Das wiederholte Keimmonitoring sowie das Anpassen der Antibiotikatherapie nach Resistenzlage und Pharmakokinetik (Eliminationsrate) sind dabei wesentlich [30], [42].

1.2.8.3 Intensivtherapeutische Maßnahmen

Die im Verlauf einer nekrotisierenden Weichteilinfektion oft eintretende kardio-pulmonale Insuffizienz sowie das sich anbahnende oder manifeste Multiorganversagen bei bestehender generalisierter Sepsis bedürfen intensivtherapeutischer Maßnahmen [23]:

- Monitoring der Vitalparameter des Herzkreislaufsystems (ZVK, RR-Messung, EKG, Pulsoxymetrie, Respirationsrate etc.) und der renalen Ausscheidung.
- Substitution von Blut und Blutbestandteilen. Neben Erythrozyten- auch Thrombozyten- und Gerinnungsfaktoren Konzentrate (Faktor II, VII, X, IX, Protein C und S sowie Antithrombin) ggf. „Fresh Frozen Plasma“.
- Perfusionstherapie bzw. Volumentherapie. Ausgleich der Hypovolämie, Flüssigkeitsbilanzierung, Gabe von Vasopressoren bzw. inotropen Medikamenten (Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin-Perfusorthherapie).
- Respiratorische Unterstützung von nichtinvasiven Beatmungsmodellen bis zu hochinvasiven Beatmungsmustern. Zusätzlich evt. Kinetische Therapie oder Lagerungstherapie
- Nierenersatzverfahren: permanente oder intermittierende Hämofiltration; Hämodialyse.
- Vorzugsweise enterale, ggf. zusätzlich parenterale Ernährung .

Der Einsatz der Intensivmedizin erfolgt oft bereits präoperativ zur Behandlung der Schocksymptomatik. Auch bei günstigeren Verläufen ist jedenfalls eine perioperative bzw. postoperative Stabilisierung erforderlich. Selten sind Patienten/ Patientinnen mit NWI nach einer Operation nur überwachungs- und nicht intensivtherapiepflichtig [11], [32], [55], [95].

1.2.8.4 Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)

Die hyperbare Sauerstofftherapie („hyperbare Oxygenierung“ HBO) wird in ihrem Nutzen bei der Behandlung von nekrotisierenden Weichteilinfektionen nicht einheitlich beurteilt. Gesichert ist die Indikation bei der clostridialen Myonekrose [9]. Andere Erkrankungen wie die nekrotisierende Faszitis und die Fournier-Gangrän zeigen unter Anwendung der hyperbaren Sauerstofftherapie höhere Überlebensraten [105], wenn der Therapiebeginn unverzüglich, innerhalb der ersten 24 Stunden stattfindet und die chirurgische Intervention durch die Anwendung nicht verzögert wird. Hinzu kommt das ein eventueller Zeitverlust durch Transportwege berücksichtigt werden muss [106], [107].

Die in ihrer heutigen Form zur Anwendung kommende hyperbare Oxygenierung wurde 1959 von Ite Boerema begründet. Gemäß den physikalischen Gesetzen nach Dalton (Gesetz der Partialdrucke), Boyle-Mariotte (Boyle'sches Gesetz – $p \cdot V = \text{const}$), Gay-Lussac u.a. führt bei der hyperbaren Oxygenierung eine Erhöhung des Umgebungsdrucks zu einer linearen Erhöhung der Einzeldrucke, was bei 100 % rein eingeatmetem Sauerstoff unter Therapiedrucken von 3 bar (dreifacher Atmosphärendruck) einen Sauerstoffpartialdruck von 3000 mbar oder 2250 mmHg in der Einatmung zur Folge hat. Im Vergleich dazu wird bei normaler Luftatmung lediglich ein Sauerstoffpartialdruck von 210 mbar oder 157 mmHg erreicht. Dadurch kommt es unter hyperbaren Bedingungen zu einer physikalischen, hämoglobin-unabhängigen Lösung von Sauerstoff im Blutplasma. Die Gewebeoxygenierung ist somit nicht mehr von der Transportkapazität der Erythrozyten abhängig [108], [109]. Folgende pharmakologische Wirkungen sind im hyperoxygenierten Blut und Gewebe zu beobachten:

- Über direkte Einwirkung auf die Zellorganellen kommt es im Rahmen der HBO zu einer Präservierung und Wiederauffüllung des intrazellulären ATP und der damit verbundenen Restitution der Zellvorgänge sowie einer Hemmung der Apoptose.
- HBO führt zu einer Reduktion von Ödemen, die ebenfalls auf ATP-präservierende Effekte sowie auf die Beeinflussung membrangebundener Ionenpumpen zurückgeführt wird. Durch interzelluläre Restitutionsvorgänge können sogenannte „kapillare Leaks“ abgedichtet werden.
- HBO wirkt durch freie Radikalbildung direkt bakterizid und bakteriostatisch. Im Fall von *Clostridium perfringens* kommt es zu radikalinduzierten

Membranschäden, zur Hemmung von Wachstum und Toxinproduktion des Bakteriums.

- HBO verbessert die Phagozytosefähigkeit der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen.
- HBO induziert die Neubildung von Kapillaren und die Fibroblastenproliferation – vor allem an der minderperfundierten Grenzzone eines nekrotisierenden Prozesses.
- Die unter HBO erzielten Effekte sind bis zu 5 Stunden nach Anwendung teils noch nachweisbar [110].



Abb. 13: Hyperbare Kammer an der Klinischen Abteilung für Thorax-und Hyperbare Chirurgie, LKH-Universitätsklinikum Graz [111]

+

Die deutsche Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin (GTÜM) empfiehlt initial während der ersten 24 Stunden die dreimalige Wiederholung der Behandlung und sieht eine Reduktion um jeweils eine Wiederholung in den Folgetagen vor. Ab dem dritten Tag wird ausschließlich einmal pro Tag eine Behandlung durchgeführt. Das Therapieschema „TS 300-90“ leitet sich von Boerema ab (Boerema-Schema) und bedeutet eine Netto-Sauerstoffatmung von 90 min. bei einem Druck von 300 kPa.

Als absolute Kontraindikation gilt für vitale Indikationen nur der unbehandelte Pneumothorax. Zu einem gewissen Grad (relativ) kontraindiziert ist die HBO bei hochgradiger COPD, unter laufender Chemotherapie mit Anthracyclinen, Platinen oder Bleomycin, Psychosen, unbehandelter Epilepsie, schwerer Pneumonie, Gravidität und Klaustrophobie. Bei den meisten dieser Situationen wird die HBO- unter speziellen Vorkehrungen - unter vitaler Indikation dennoch angewandt.

Der Druckausgleich zwischen Außenluft und Mittelohr muss darüber hinaus möglich sein. Nötigenfalls wird er durch Anlagen einer Paracentese wiederhergestellt [108].

In Abhängigkeit von der Gewebedurchblutung stößt die HBO an natürliche Grenzen. Ein vollständiger Gefäßverschluss kann auch durch HBO nicht überbrückt werden, da trotz der Verdreifachung der Diffusionsstrecke unter HBO in diesem Fall keine ausreichende Oxygenierung distal des Verschlusses erzielt werden kann. Deshalb muss auch bei Anwendung von HBO regelmäßiges, korrektes Débridement erfolgen [108]

1.2.8.5 Intravenöse Immunglobulin-Therapie

Die adjuvante Gabe von i.v. Immunglobulinen wird im Rahmen der NWI-Behandlung lediglich bei toxisch- streptogenen und staphylogenen Schocksyndromen in Betracht gezogen. In einzelnen Fallserien konnten bislang eine Verbesserung der septischen Zustandsbilder und Organversagen gezeigt werden, jedoch fehlen gegenüber IVIG prospektiv randomisierte Studien [8], [30], [58].

Die aus mehreren tausend humanen Blutplasmaspenden gewonnenen Antikörperkonzentrate enthalten mehrheitlich IgG, in geringeren Konzentrationen IgM und IgA Antikörper. Insbesondere Mischpräparate mit IgM angereicherten Antikörpern zeigen gegenüber reinen IgG-Präparaten Vorteile in der Bekämpfung schwerer bakterieller Infektionen, indem erstere die T-Zell-Aktivierung hemmen und Exotoxine bzw. Superantigene neutralisieren, was sich letztlich positiv auf die überschießende Zytokinfreisetzung auswirkt [30], [112], [113].

IVIG können kontinuierlich mittels Perfusor mit einer Geschwindigkeit von 200-400mg/kg pro Stunde innerhalb von 72 Stunden [113], oder dreimaliger Einzelgabe zu je 1g/kg am ersten, 500mg/kg am zweiten und dritten Tag appliziert werden [114]. Der erreichte Antikörperschutz hält für mehrere Wochen bis drei Monate und muss während der intensivmedizinischen Betreuung nicht erneuert werden [115].

Als eine Form der passiven Immunisierung sind IVIG nebenwirkungsarm, selten können allergische-anaphylaktische Reaktionen, Kopfschmerzen, Lungenödem, Fieber, akutes Nierenversagen, Venenthrombose oder Hautreizung beobachtet werden [112], [115].

Ähnlich der hyperbaren Sauerstofftherapie darf der Einsatz von IVIG lebensrettende Maßnahmen wie Débridement und Intensivmedizin nicht verzögern.

2 Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden die Akten von Patienten/ Patientinnen mit schweren, nekrotisierenden Weichteilinfektionen (NWI), welche zwischen Mitte 2000 bis Mitte 2010 an der klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik Graz behandelt wurden, evaluiert. Die Übernahme der Patienten/ Patientinnen erfolgte aus peripheren Krankenhäusern, der Notfallaufnahme EBA sowie krankenhausintern aus anderen Fachabteilungen, v.a. Dermatologie bzw. Urologie.

Der Terminus NWI wurde bei der Suche auf folgende Diagnosen beschränkt: Nekrotisierende Fasziiitis, Fournier-Gangrän und clostridiale Myonekrose.

Die Erkrankungsfälle, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, wurden mit Hilfe der OP-Logbücher erhoben. Die Suche ergab insgesamt 125 Fälle die im relevanten Zeitraum behandelt wurden. Nach Erhebung aller in Tabelle 9 relevanten Parameter aus dem Krankenhausinformationssystem (MEDOCS ®) bzw. aus den Patientenakten/ Patientinnenakten wurden 106 Patienten/ Patientinnen in die Studie eingeschlossen. 19 Patienten/ Patientinnen mussten ausgeschlossen werden. Ausschlusskriterien waren unzureichendes Datenmaterial bzw. Weichteilinfektionen, bei denen eine nekrotisierende Komponente fehlte.

Die erhobenen Parameter wurden ins Datenerfassungssystem NIS der Firma J&P Medical Research Ltd. übertragen und anschließend einer statistischen Auswertung mittels SPSS zugeführt.

Zur Berechnung der Signifikanz von Unterschieden wurde für Nominalwerte der Chi-Quadrat Test und für metrische Werte der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt.

Die retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

<p><u>Patientenspezifische/ patientinnenspezifische Parameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientencode/ Patientinnencode (Nummer + Initialen) • Alter • Größe • Gewicht • Geschlecht <p><u>Risikofaktoren und Begleiterkrankungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes • Raucher/Raucherinnen • Immunsuppression • Chronisches Nierenversagen • Immunglobulinmangel/-störung • Leberzirrhose • Antibiotika (letzten Monate) • HIV-Infektion • HBV-Infektion • HCV-Infektion • Arterielle Hypertonie • Pulmonale Hypertonie • Adipositas • Chronische Niereninsuffizienz • Tumorerkrankungen • Blut-/Lymphknotenerkrankung • Schrittmacherimplantat oder Herzklappenprothese • Koronare Herzkrankheit • Chronische Herzinsuffizienz • Autoimmunerkrankung • Zerebraler Insult • COPD/Asthma 	<p><u>Krankheitsspezifische Parameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Körpertemperatur • CRP • Kreatinin • Leukozyten • Neutrophile • Kreatinin-Clearance • Na-Serum • K-Serum • Entität • Komplikation <p><u>Therapeutische Parameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wahl des Antibiotikums • Anzahl HBO-Zyklen • Anzahl Nekrosektomien • Amputation Ja/Nein • Klinischer Erfolg • Mikrobiologischer Erfolg <p><u>Parameter bzgl. des Aufenthaltes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tage Station • Tage Intensivstation • Gesamtaufenthalt • Überleben
--	--

Tab. 8: Studienparameter

Der Studienablauf wird folgend in Abbildung 14 dargestellt.

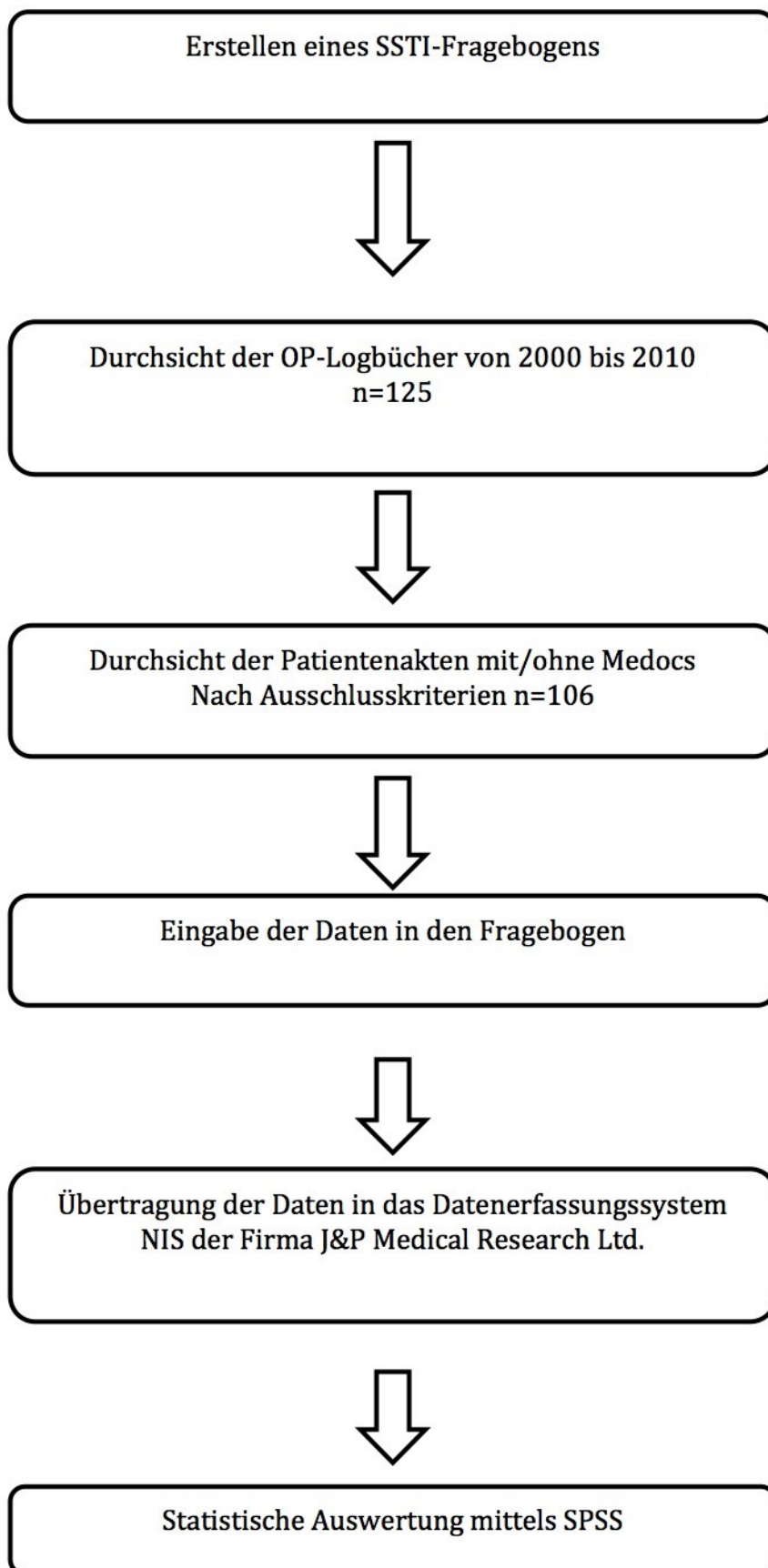


Abb. 14: Studienablauf

3 ERGEBNISSE

3.1 Allgemeine Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Auswertung der retrospektiven Untersuchung dargestellt. Insgesamt wurden 106 Patienten/ Patientinnen mit der Diagnose einer nekrotisierenden Weichteilinfektion behandelt. Wie in Abbildung 9 dargestellt, waren davon 78 (74%) männlich und 28 (26%) weiblich (siehe Abb. 15). Das Durchschnittsalter lag bei 55,25 Jahren, der/die jüngste Patient/ Patientin war 19 und der/die älteste Patient/ Patientin 86 Jahre alt. Der Body-Mass-Index (BMI), der sich aus den Parametern Gewicht (MW: 84,2kg, Range 46-150) und Körpergröße (MW: 1,73m, Range 1,47-1,96) errechnet, ergab für 103 Patienten/ Patientinnen einen Mittelwert von 28,11 kg/m². Bei 3 Patienten/ Patientinnen fehlten diesbezüglich Angaben.

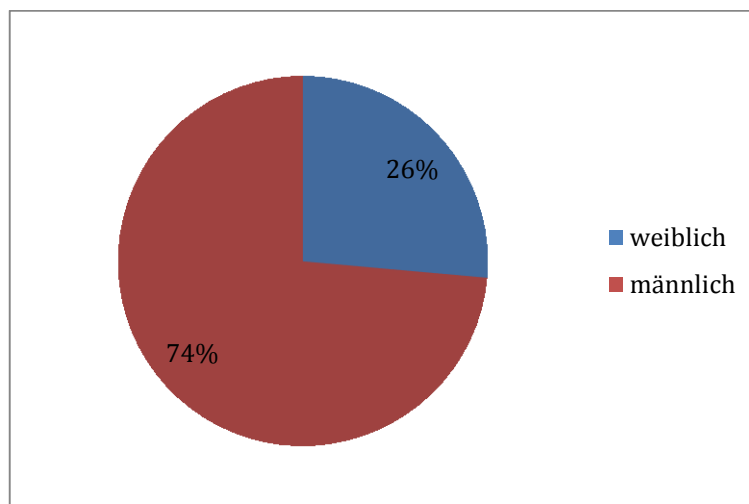


Abb. 15: Geschlechterverteilung in Prozent

3.1.1 Krankheitsspezifische Ergebnisse

3.1.1.1 Entitäten

Bezüglich der Diagnose wurde folgende Verteilung ermittelt (Abb. 16). Von 106 Patienten/ Patientinnen wurden in 57 Fällen (54%) eine nekrotisierende Faszitis, in 23 (21%) eine Gasbrand-Erkrankung, in 22 (21%) eine Fournier-Gangrän und bei 4 Patienten/

Patientinnen (4%) eine nicht näher definierte nekrotisierende Weichteilerkrankung diagnostiziert.

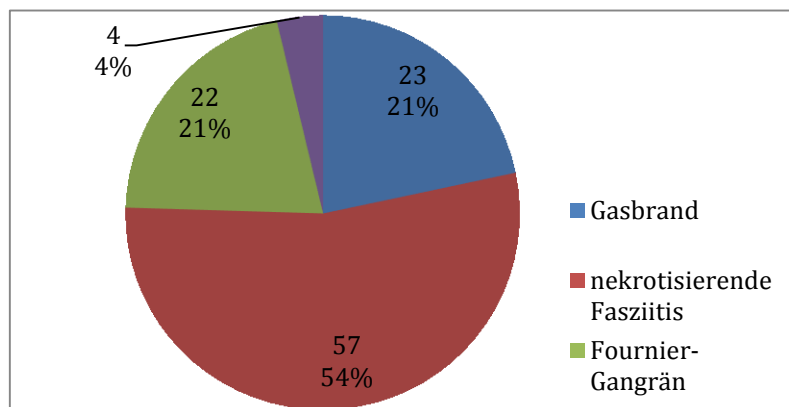


Abb. 16: Verteilung der Entitäten

3.1.1.2 Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

In der Anamnese fanden sich mehrheitlich ein oder mehrere Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, die die Entstehung einer nekrotisierenden Weichteilinfektion begünstigen. In 29 Fällen (27,3%) konnte kein Risikofaktor und in 25 Fällen (23,5%) keine Begleiterkrankung nachgewiesen werden. Diabetes mellitus lag als häufigster Risikofaktor bei 54 Patienten/ Patientinnen (50,9%) und eine arterielle Hypertonie als häufigste Begleiterkrankung bei 66 Patienten/ Patientinnen (62,2%) vor. Die vollständige Verteilung der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen ist der Tabelle 9 +10 zu entnehmen.

Risikofaktor	Häufigkeit (% von Gesamt)
Diabetes mellitus	54 Patienten/ Patientinnen (50,9%)
Nikotinabusus	22 Patienten/ Patientinnen (20,7%)
Immunsuppression/Kortison	6 Patienten/ Patientinnen (5,6%)
Chronisches Nierenversagen	6 Patienten/ Patientinnen (5,6%)
Häufige Antibiotika-Gabe	6 Patienten/ Patientinnen (5,6%)
Leberzirrhose	3 Patienten/ Patientinnen (2,8%)
Immunglobulinmangel/-störung	0
Sonstige	20 Patienten/ Patientinnen (18,8%)

Tab. 9: Risikofaktoren und deren Häufigkeit

Begleiterkrankung	Häufigkeit (% von Gesamt)
Arterielle Hypertonie	66 Patienten/ Patientinnen (62,2%)
Koronare Herzkrankheit	39 Patienten/ Patientinnen (36,7%)
Adipositas (BMI>30 kg/m²)	31 Patienten/ Patientinnen (29,2%)
Tumorerkrankung	15 Patienten/ Patientinnen (14,1%)
Chronische Herzinsuffizienz	14 Patienten/ Patientinnen (13,2%)
PAVK	13 Patienten/ Patientinnen (12,2%)
COPD/Asthma	13 Patienten/ Patientinnen (12,2%)
Gelenksprothesenersatz	7 Patienten/ Patientinnen (6,6%)
Chronische Niereninsuffizienz	5 Patienten/ Patientinnen (4,7%)
Zerebraler Insult	3 Patienten/ Patientinnen (2,8%)
Blut-/Lymphknotenerkrankung	2 Patienten/ Patientinnen (1,8%)
HCV-Infektion	1 Person (0,9%)
Pulmonale Hypertonie	1 Person (0,9%)

Tab. 10: Begleiterkrankungen und deren Häufigkeit

3.1.1.3 Lokalisation

Die häufigste Lokalisation (Tab. 11) einer NWI war die untere Extremität (n=49, 46,2%), bei einem/einer Patienten/ Patientin waren beide unteren Extremitäten betroffen (bilateraler Befall). Bei den übrigen 48 Patienten/ Patientinnen lag unilateraler Befall vor. Weitere Lokalisationen waren der Stamm (28 Patienten/ Patientinnen, 26,4%), die Genitalregion (19 Patienten/ Patientinnen, 17,9%) und die obere Extremität (14 Patienten/ Patientinnen, 13,2%). In 7 Fällen war multifokale (multilokuläre) Beteiligung mehrerer Lokalisationen vorhanden. In lediglich 3 Fällen (2,8%) kam es zum Befall des Kopf-Halsbereichs.

Lokalisation	Häufigkeit (% von Gesamt)
Untere Extremität	49 Patienten/ Patientinnen (46,2%)
Stamm (Thorax, Abdomen)	28 Patienten/ Patientinnen (26,4%)
Genital	19 Patienten/ Patientinnen (17,9%)
Obere Extremität	14 Patienten/ Patientinnen (13,2%)
Sonstige (Kopf, Hals)	3 Patienten/ Patientinnen (2,8%)

Tab. 11: Lokalisation

3.1.1.4 Mikrobiologie

Während des gesamten Aufenthaltes wurden bei 97 von 106 Patienten/ Patientinnen ursächlich Erreger nachgewiesen. Unter den aerob gram-positiven sowie gram-negativen Bakterien waren am häufigsten Staphylokokken (36 Fälle) und Streptokokken (32 Fälle) beteiligt. In 2 Fällen fanden sich MRSA. Anaerobier wurden bei 53 Patienten/ Patientinnen identifiziert, davon bei 30 Patienten/ Patientinnen Clostridienspezies. Der Mittelwert betrug 2,64 Bakterien pro Patient/ Patientin, wobei bis zu 11 unterschiedliche Bakterien isoliert werden konnten. Es lag eine Infektion von ≥ 3 unterschiedlichen Bakterien in 48 Fällen und ≥ 5 unterschiedlichen Bakterien in 21 Fällen vor.

Die Auflistung der wichtigsten Bakterien wird in Tabelle 12 dargestellt.

Erreger	Häufigkeit (% von Gesamt)
Aerob gram-positive Kokken	
Staphylococcus	
Staphylococcus aureus	19 Patienten/ Patientinnen (17,92%)
Koagulase-negative Staphyococcus	15 Patienten/ Patientinnen (14,15%)
MRSA	2 Patienten/ Patientinnen (1,88%)
Streptococcus	

Streptococcus pyogenes	9 Patienten/ Patientinnen (8,49%)
Streptococcus intermedius	2 Patienten/ Patientinnen (1,88%)
Streptococcus agalactiae	15 Patienten/ Patientinnen (14,15%)
Streptococcus viridans	6 Patienten/ Patientinnen (5,66%)
Enterococcus	11 Patienten/ Patientinnen (10,37%)
Aerobe gram-positive Stäbchen	
Corynebacterium	2 Patienten/ Patientinnen (1,88%)
Bacillus	3 Patienten/ Patientinnen (2,83%)
Aerobe gram-negative Stäbchen	
E. coli	19 Patienten/ Patientinnen (19,92%)
Klebsiella	4 Patienten/ Patientinnen (3,77%)
Proteus	9 Patienten/ Patientinnen (8,49%)
Enterobacterien	8 Patienten/ Patientinnen (7,54%)
Citrobacter	1 Person (0,94%)
Anaerobe gram-positive Kokken	
Peptostreptococcus	3 Patienten/ Patientinnen (2,83%)
Anaerobe gram-negative Stäbchen	
Clostridium spp.	30 Patienten/ Patientinnen (28,30%)
Actinomyces	1 Person (0,94%)
Prevotella	6 Patienten/ Patientinnen (5,66%)
Bacteroides	11 Patienten/ Patientinnen (10,37%)
Fusobacterium	2 Patienten/ Patientinnen (1,88%)

Tab. 12: Mikrobiologie

3.1.1.5 Laborwerte, Messwerte

Die Laborwerte (CRP, Plasma-Creatinin, Gesamtleukozyten, neutrophile Granulozyten, Creatinin-Clearance Serumnatrium und Serumkalium) und die Körperkerntemperatur am Aufnahmezeitpunkt, der Tage 7, 14 und am Entlassungstag wurden herangezogen. In Fällen

kürzerer Aufenthaltsdauer konnten nur „Aufnahme“ und „Entlassung“ für die Berechnungen erfasst werden. Die zum Aufnahmezeitpunkt ermittelten Laborwerte mit Mittelwert und Standardabweichung werden in Tabelle 13 dargestellt.

Die Mittelwerte Körpertemperatur (MW: 37,71 C°) und CRP (MW: 245,2 mg/l) lagen bei Aufnahme deutlich über, bei Entlassung leicht über bzw. im jeweiligen Normalbereich. Maximal wurden eine Körpertemperatur von 41,2 C° und ein CRP von 547mg/dl erreicht. Das Mittel des Plasma-Kreatinins war zu allen Zeitpunkten erhöht (MW: 1,13-1,52 mg/dl), dagegen waren die Gesamtleukozyten im Mittel lediglich am Tag 0 (MW: 14,32 n/l) außerhalb des Referenzbereichs. Das Maximum des Plasma-Kreatinin betrug 6,42 mg/dl, jenes der Gesamtleukozyten 35,23 n/l. Die neutrophilen Granulozyten betragen zum Zeitpunkt der Aufnahme im Mittel 83,1 %, und lagen in weiteren Kontrollen im oberen Normalbereich (MW: 65,75-75,03%) und maximal 96%. Die Kreatinin-Clearance zeigte am Tag 0 einen vergleichsweise niedrigen Mittelwert von 73,33 ml/min und stieg im Verlauf auf Normalwerte von 105,24-108,88 ml/min.

Für Serumnatrium und Serumkalium wurden zu allen Zeitpunkten Normalwerte gemittelt (MW: 137,99-141,35 mmol/l bzw. 3,96-4,25 mmol/l), wobei auch Maxima von 150 mmol/l Natrium und 5,9 mmol/l Kalium im Serum zu verzeichnen waren.

Laborparameter (Einheit, Fallzahl)	Mittelwert	Standardabweichung SD
Körpertemperatur C° (n=97)	37,71	1,0155
CRP (mg/l) (n=105)	245,2	118,2
Plasma-Creatinin (mg/dl)(n=104)	1,52	1,039
Leukozyten-gesamt (n/l)(N=105)	14,34	0,968
Neutrophile Granulozyten (%)(n=86)	83,1	9,1
Kreatinin Clearance (ml/min)(n=58)	73,33	41,17
Serum Natrium (mmol/l)(n=105)	137,99	5,60
Serum Kalium(mmol/l)(n=105)	3,962	0,63

Tab. 13: Laborchemische Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme

3.1.1.6 *Komplikationen*

Im Rahmen des Aufenthalts traten folgende Komplikationen auf: MOV (Multiorganversagen), HKV (Herz-Kreislaufversagen), ANV (akutes Nierenversagen), DNV (dialysepflichtiges Nierenversagen), Pneumonie, ARDS, SIRS, Lebersagen. Eine Person erlitt eine Ösophagusvaricenblutung, ein weiterer eine Pulmonalarterienembolie (PAE).

Daraus ergibt sich, wie in Tabelle 14 dargestellt, folgende Verteilung.

Komplikation	Häufigkeit (% von Gesamt)
MOV	12 Patienten/ Patientinnen (11,32%)
HKV	5 Patienten/ Patientinnen (4,72%)
ANV	8 Patienten/ Patientinnen (7,55%)
DNV	19 Patienten/ Patientinnen (17,92%)
Pneumonie	15 Patienten/ Patientinnen (14,15%)
ARDS	7 Patienten/ Patientinnen (6,60%)
SIRS	17 Patienten/ Patientinnen (16,04%)
Leberversagen	2 Patienten/ Patientinnen (1,89%)
Sonstige	2 Patienten/ Patientinnen (1,89%)

Tab. 14: Häufigkeit der Komplikationen

3.1.2 *Therapiespezifische Ergebnisse*

3.1.2.1 *Antibiotikatherapie*

In 61 (57,5%) Fällen wurde mit einer Antibiotikatherapie bereits vor Aufnahme an die Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie des Universitätsklinikums Graz begonnen.

Für die vorliegende Studie wurden jedoch nur Antibiotika, die zwischen Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung verabreicht worden waren, berücksichtigt.

Die Behandlung erforderte in 74 (69,8%) Fällen eine Kombination aus 3 oder mehr Antibiotika. In lediglich 4 (3,7%) Fällen wurde eine Monotherapie eingeleitet.

Durchschnittlich kamen pro Patient/ Patientin 3,33 unterschiedliche Antibiotika zum Einsatz. In 3 Fällen wurde ein Maximum von 7 Antibiotika erreicht.

Aus der Gruppe der β -Lactam-Antibiotika wurden am häufigsten Benzylpenicillin (78 Patienten/ Patientinnen) und Meropenem (57 Patienten/ Patientinnen) verabreicht. Kombinationen mit β -Lactam-Inhibitoren wie Piperacillin-Tazobactam oder Amoxicillin-Clavulansäure kamen seltener vor. 55 Patienten/ Patientinnen erhielten Fosfomycin und 47 Patienten/ Patientinnen Clindamycin. Fluorchinolone wie Ciprofloxacin oder Makrolide wie Erythromycin wurden gelegentlich, andere Reserveantibiotika wie Linezolid oder Vancomycin seltener verabreicht.

Die vollständige Antibiotikaverteilung wird in Tabelle 15 dargestellt.

Antibiotika	Häufigkeit (% von Gesamt)
Benzylpenicillin	78 Patienten/ Patientinnen (73,58%)
Meropenem	57 Patienten/ Patientinnen (53,77%)
Fosfomycin	55 Patienten/ Patientinnen (51,88%)
Clindamycin	47 Patienten/ Patientinnen (44,33%)
Metronidazol	29 Patienten/ Patientinnen (27,35%)
Piperacillin Tazobactam	22 Patienten/ Patientinnen (20,74%)
Ciprofloxacin	15 Patienten/ Patientinnen (14,01%)
Imipenem	11 Patienten/ Patientinnen (10,37%)
Linezolid	10 Patienten/ Patientinnen (9,43%)
Amoxicillin Clavulansäure	8 Patienten/ Patientinnen (7,54%)
Vancomycin	5 Patienten/ Patientinnen (4,71%)
Cefpirom	4 Patienten/ Patientinnen (3,77%)
Levofloxacin	4 Patienten/ Patientinnen (3,77%)
Cefepim	2 Patienten/ Patientinnen (1,88%)
Erythromycin	2 Patienten/ Patientinnen (1,88%)
Tobramycin	2 Patienten/ Patientinnen (1,88%)
Sonstige	8 Patienten/ Patientinnen (7,54%)

Tab. 15: Häufigkeit der Antibiotika

3.1.2.2 Nekrosektomie, Amputation, HBO

Nekrosektomien wurden insgesamt 293 Mal durchgeführt. Dies ergab einen Durchschnittswert von 2,7 Eingriffen pro Patient/ Patientin. In wenigen Fällen verstarb der/ die Patient/ Patientin noch bevor eine chirurgische Maßnahme getroffen werden konnte. Die Range für die Anzahl durchgeführter Nekrosektomien betrug 0 bis 9.

Amputation bzw Exartikulation einer Gliedmaße bzw. Hemi-Orchiektomie erfolgten bei 33 Patienten/ Patientinnen (31%). Die kumulative Anzahl der HBO-Zyklen aller 106 Patienten/ Patientinnen betrug 956 – das entsprach einem Durchschnittswert von 9,01 Wiederholungen pro Patient/ Patientin bei einer Varianz (Bandbreite) von 0 bis 40 Zyklen. In 5 Fällen wurde keine HBO-Therapie durchgeführt. Tabelle 17 zeigt die Häufigkeit der unterschiedlichen Interventionen.

Intervention	Gesamtanzahl (n=)	Mittelwert pro Person
Nekrosektomie	293	2,76
Amputation	33	0,31
HBO-Zyklen	956	9,01

Tab. 16: Häufigkeit therapeutischer Interventionen

3.1.2.3 Verweildauer im Krankenhaus

Für die gesamte Aufenthaltsdauer (Abb. 17) wurden jeweils die Tage auf der Intensivstation (Mittelwert: 11,2 Tage) und die Tage auf der Normalstation (Mittelwert: 10,4 Tage) ermittelt. So ergab sich eine durchschnittliche Verweildauer pro Patient/ Patientin von 21,6 Tagen im Krankenhaus ehe dieser in die ambulante Behandlung, nach Hause oder in eine Rehabilitationseinrichtung transferiert wurde. In 5 Erkrankungsfällen, bei denen die Patienten/ Patientinnen perakut verstarben, betrug die Aufenthaltsdauer lediglich 1 Tag oder kürzer. Die längste Verweildauer lag bei 86 Tagen. Die durchschnittliche Dauer auf der Normalstation betrug 10,4 Tage, jene auf der Intensivstation 11,2 Tage.

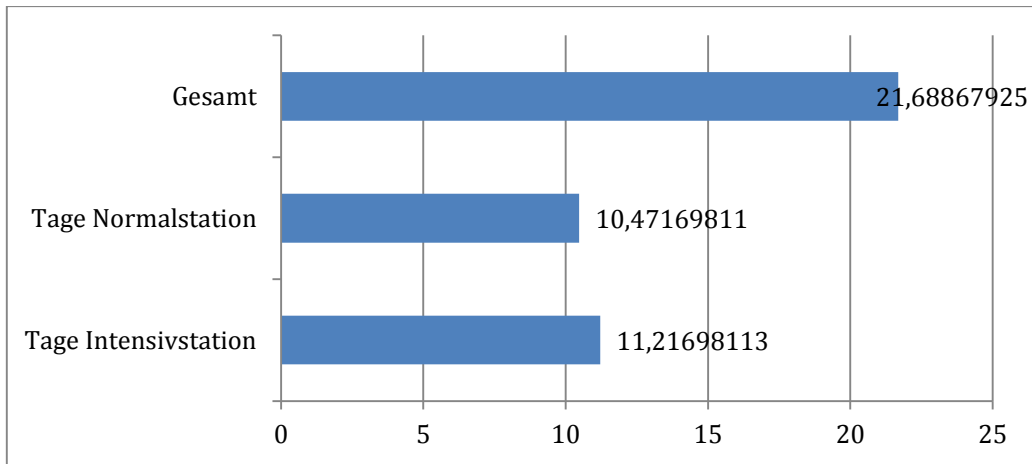


Abb. 17: Aufenthaltsdauer

3.1.3 Outcome

Von den insgesamt 106 Patienten/ Patientinnen verstarben 23 Patienten/ Patientinnen, daraus ergab sich eine Gesamtletalität für NWI von 22% (Abb. 18).

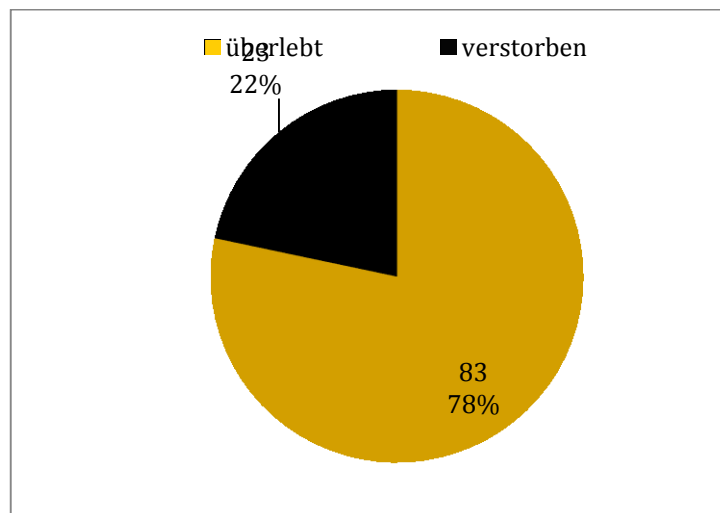


Abb. 18: Sterblichkeit bei NWI

3.2 „Spezielle Ergebnisse“ - Prognostische Verlaufparameter

In der folgenden statistischen Auswertung (Tab. 17) werden jene Patienten/ Patientinnen, die eine nekrotisierende Weichteilinfektion überlebten, sowie jene, die daran verstarben, miteinander verglichen und die daraus gewonnenen Ergebnisse auf Signifikanz überprüft.

Hinsichtlich Entität, Geschlecht, Amputation und Nekrosektomie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen nachgewiesen werden. In der Gruppe der Verstorbenen lag signifikant häufiger ein Risikofaktor für die Entstehung einer NWI vor ($p=0,023$). Ebenfalls statistisch signifikant war der Unterschied bezüglich HBO-Zyklen zwischen den Kohorten. Überlebende wurden durchschnittlich 10,3-mal, Verstorbene durchschnittlich nur 6,2-mal einer HBO-Therapie zugeführt ($p<0,001$).

Weiters signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen konnten für folgende Parameter nachgewiesen werden:

Alter (Ü: 51,8 ; V: 66,5, $p<0,001$), Begleiterkrankungen (Ü: 1,7 ; V: 2,8, $p=0,007$), stationäre Tage (Ü: 13,2 ; V: 0,3, $p<0,001$), Gesamtstage (Ü: 24,4 ; V: 11,7, $p<0,001$), SAPS II Score (Ü: 23,3 ; V: 32,9, $p=0,010$), Körpertemperatur Tag 14 (Ü: 37,0 ; V: 38,4, $p=0,013$), Körpertemperatur Entlassungstag (Ü: 36,8 ; V: 37,9, $p=0,017$), CRP Tag 14 (Ü: 85,1 ; V: 188,8, $p=0,021$), CRP Entlassungstag (Ü: 54,2 ; V: 151,5, $p=0,002$), Kreatinin Entlassungstag (Ü: 0,91 ; V: 2,16, $p<0,001$), Gesamtleukozyten Tag 7 (Ü: 11,6 ; V: 14,8, $p=0,048$), Gesamtleukozyten Entlassungstag (Ü: 8,4 ; V: 14,8, $p<0,001$), Neutrophile Tage 7 (Ü: 71,9 ; V: 86,9, $p<0,001$), Neutrophile Tag 14 (Ü: 68,3 ; V: 83,0, $p<0,001$), Neutrophile Entlassungstag (Ü: 61,8 ; V: 80,3, $p<0,001$), Krea-Clearance Tag 0 (Ü: 80,8 ; V: 47,8, $p=0,014$), Krea-Clearance Tag 7 (Ü: 116,1 ; V: 41,2, $p<0,001$), Krea-Clearance Tag 14 (Ü: 127,0 ; V: 42,8, $p<0,001$), Krea-Clearance Entlassungstag (Ü: 125,5 ; V: 33,2, $p<0,001$), Natrium Tag 7 (Ü: 140,9 ; V: 143,5, $p=0,043$), Natrium Tag 14 (Ü: 139,5 ; V: 143,4, $p=0,014$), Natrium Entlassungstag (Ü: 139,3 ; V: 143,1, $p=0,003$), Kalium Entlassungstag (Ü: 4,0 ; V: 5,1, $p<0,001$), mikrobiologischer Erfolg Entlassungstag (Ü: 45 ; V: 0, $p<0,001$), multifokale Beteiligung (Ü: 3 ; V: 4, $p=0,019$), MOV (Ü: 2 ; V: 10, $p<0,001$), HKV (Ü: 0 ; V: 5, $p<0,001$), ANV (Ü: 3 ; V: 5, $p=0,004$), DNV (Ü: 9 ; V: 10, $p<0,001$), SIRS (Ü: 5 ; V: 12, $p<0,001$), Leberversagen (Ü: 0 ; V: 2, $p=0,007$), Sonstige (Ü: 0 ; V: 2, $p=0,007$).

	Überlebende n=83	Verstorbene n=23	p-value
Entität			
Nekrotisierende Fasziiitis (n),%	43 (51,8)	14 (60,8)	0,440
Gasbrand (n), %	20 (24,1)	3 (13,0)	0,255
Fournier-Gangrän (n), %	18 (21,7)	4 (17,4)	0,653
Andere (n), %	2 (2,4)	2 (8,7)	0,162
Geschlecht u. Alter			
Männlich (n), %	63 (75,9)	15 (65,2)	0,304
Weiblich (n), %	20 (24,1)	8 (34,8)	0,304
Alter (M ± SD)	51,8 ± 15,9	66,5 ± 12,5	<0,001
Risikofaktoren u. Begleiterkrankungen			
Risikofaktoren (n)	56/83	21/23	0,023
Anzahl Risikofaktoren (M ± SD)	1,1 ± 0,9	1,3 ± 0,7	0,414
Anzahl Begleiterkrankungen (M ± SD)	1,7 ± 1,5	2,8 ± 1,7	0,007
Amputation			
Amputation (n)	25/83	8 /23	0,669
HBO-Zyklen			
HBO-Zyklen (M ± SD)	10,3 ± 7,1	6,2 ± 3,5	<0,001
Nekrosektomie			
Nekrosektomie (M ± SD)	2,8 ± 2,0	2,5 ± 2,1	0,605
Aufenthalt			
Tage, gesamt (M ± SD)	24,4 ± 17,5	11,7 ± 13,2	<0,001
Tage, intensiv (M ± SD)	11,1 ± 12,7	11,3 ± 13,3	0,956
Tage, stationär (M ± SD)	13,2 ± 15,2	0,3 ± 1,2	<0,001
SAPS II Score (M ± SD)	23,3 ± 12,0	32,9 ± 16,4	0,010
Labor			
Körpertemperatur (C°), Tag 0 (M ± SD)	37,6 ± 1,0	37,1 ± 0,8	0,084
Körpertemperatur (C°), Tag 7 (M ± SD)	37,1 ± 0,6	37,6 ± 1,3	0,318
Körpertemperatur (C°), Tag 14 (M ± SD)	37,0 ± 0,5	38,4 ± 1,4	0,013
Körpertemperatur (C°), Tag E (M ± SD)	36,8 ± 0,3	37,9 ± 1,4	0,017
CRP (mg/dl), Tag 0 (M ± SD)	249,3 ± 115,1	352,7 ± 594,7	0,415
CRP (mg/dl), Tag 7 (M ± SD)	129,1 ± 134,0	166,6 ± 99,4	0,309
CRP (mg/dl), Tag 14 (M ± SD)	85,1 ± 74,9	188,8 ± 124,2	0,021
CRP (mg/dl), Tag E (M ± SD)	54,2 ± 82,3	151,5 ± 108,7	0,002
Creatinin (mg/dl), Tag 0 (M ± SD)	1,42 ± 0,9	1,86 ± 1,3	0,079
Creatinin (mg/dl), Tag 7 (M ± SD)	1,09 ± 0,9	1,55 ± 0,7	0,121
Creatinin (mg/dl), Tag 14 (M ± SD)	1,06 ± 0,9	1,53 ± 0,6	0,168

Creatinin (mg/dl), Tag E (M ± SD)	0,91 ± 0,8	2,16 ± 0,8	<0,001
Leukozyten (/nl), Tag 0 (M ± SD)	13,7 ± 7,2	16,6 ± 7,3	0,099
Leukozyten (/nl), Tag 7 (M ± SD)	11,6 ± 5,7	14,8 ± 4,1	0,048
Leukozyten (/nl), Tag 14 (M ± SD)	9,1 ± 4,5	11,4 ± 4,9	0,140
Leukozyten (/nl), Tag E (M ± SD)	8,4 ± 3,5	14,8 ± 6,8	0,001
Neutrophile (%), Tag 0 (M ± SD)	82,8 ± 10,1	85,7 ± 8,1	0,252
Neutrophile (%), Tag 7 (M ± SD)	71,9 ± 9,5	86,9 ± 4,9	<0,001
Neutrophile (%), Tag 14 (M ± SD)	68,3 ± 11,2	83,0 ± 8,7	<0,001
Neutrophile (%), Tag E (M ± SD)	61,8 ± 14,1	80,3 ± 7,7	<0,001
Krea-Clearance (ml/min), Tag 0 (M ± SD)	80,8 ± 41,6	47,8 ± 33,9	0,014
Krea-Clearance (ml/min), Tag 7 (M ± SD)	116,1 ± 57,8	41,2 ± 18,6	<0,001
Krea-Clearance (ml/min), Tag 14 (M ± SD)	127,0 ± 67,8	42,8 ± 21,1	<0,001
Krea-Clearance (ml/min), Tag E (M ± SD)	125,5 ± 68,3	33,2 ± 16,0	<0,001
Natrium (mmol/l), Tag 0 (M ± SD)	137,6 ± 5,6	139,1 ± 5,7	0,257
Natrium (mmol/l), Tag 7 (M ± SD)	140,9 ± 4,2	143,5 ± 5,4	0,043
Natrium (mmol/l), Tag 14 (M ± SD)	139,5 ± 4,3	143,4 ± 5,2	0,014
Natrium (mmol/l), Tag E (M ± SD)	139,3 ± 3,4	143,1 ± 4,7	0,003
Kalium (mmol/l), Tag 0 (M ± SD)	3,9 ± 0,6	4,1 ± 0,6	0,121
Kalium (mmol/l), Tag 7 (M ± SD)	3,9 ± 0,4	4,0 ± 0,7	0,687
Kalium (mmol/l), Tag 14 (M ± SD)	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,8	0,354
Kalium (mmol/l), Tag E (M ± SD)	4,0 ± 0,4	5,1 ± 0,7	<0,001
Mikrobiologie			
Erregeranzahl (M ± SD)	2,3 ± 1,7	3,1 ± 1,8	0,052
Mikrobiol. Erfolg, Tag 7 (n)	32	6	0,270
Mikrobiol. Erfolg, Tag 14 (n)	17	3	0,420
Mikrobiol. Erfolg, E (n)	45	0	<0,001
Antibiotika			
Antibiotikaanzahl (M ± SD)	3,4 ± 1,3	3,7 ± 1,4	0,392
Lokalisation			
Obere Extremität (n), %	11 (13,2)	3 (13,0)	0,979
Untere Extremität (n), %	39 (46,9)	10 (43,4)	0,765
Stamm (n), %	20 (24,1)	8 (34,7)	0,304
Genital (n), %	14 (16,8)	5 (21,7)	0,590
Kopf-Halsbereich (n), %	2 (2,4)	1 (4,3)	0,620
Multifokale Beteiligung (n), %	3 (3,6)	4 (17,3)	0,019
Komplikationen			
MOV (n), %	2 (2,4)	10 (43,4)	<0,001
HKV (n), %	0 (0)	5 (21,7)	<0,001
ANV (n), %	3 (3,6)	5 (21,7)	0,004

DNV (n), %	9 (10,8)	10 (43,4)	<0,001
Pneumonie (n), %	12 (14,4)	3 (13,1)	0,863
ARDS (n), %	5 (6,0)	2 (8,7)	0,648
SIRS (n), %	5 (6,0)	12 (52,1)	<0,001
Leberversagen (n), %	0 (0)	2 (8,7)	0,007
Sonstige (n), %	0 (0)	2 (8,7)	0,007

Abkürzungen: Tag E =entlassen bzw. verstorben; HBO =hyperbare Oxygenierung; MOV =Multiorganversagen; HKV =HerzKreislaufversagen; ANV =akutes Nierenversagen; DNV =dialysepflichtiges Nierenversagen; ARDS =“Acute Respiratory Distress Syndrome“; SIRS =“Systemic Inflammatory Response Syndrome“;

Tab. 17: Spezielle Ergebnisse – prognostische Verlaufparameter

4 Diskussion

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob prognosebestimmende Parameter für nekrotisierende Weichteilinfektionen existieren, und ob diese den klinischen Verlauf beeinflussen. Die Analyse dieser retrospektiven Studie war univariat, die Ergebnisse sind unter diesem Aspekt zu betrachten. Limitierende Faktoren wie geringe Fallzahl oder Bias bezüglich der Verteilung in den Gruppen (Überlebende, Verstorbene) sind dabei zu berücksichtigen.

Nekrotisierende Weichteilinfektionen (NWI) sind potentiell lebensbedrohliche, foudroyant verlaufende Erkrankungen. Gewebenekrosen, septischer Schock, Einzel-/Multiorganversagen erfordern ein sofortiges chirurgisches und intensivmedizinisches Eingreifen.

In einer rezenten Metaanalyse wird für NWI eine durchschnittliche Sterblichkeit von 23,5% angegeben [8], diese variiert je nach Studie zwischen 6% und 76% [15], [16], . Die Gesamtmortalität unseres Patientenkollektivs/ Patientinnenkollektivs beträgt 22%, die für Gasbrand 13,1%, für Fournier-Gangrän 18,2% und für nekrotisierende Fasziiitis 24,5%. An einer nekrotisierenden Weichteilinfektion unbestimmten Typs (Entität: „Andere“) verstarben 2 von 4 Patienten/ Patientinnen (50%). Die Mortalitätsraten decken sich trotz der teils geringen Fallzahlen mit jenen der Literatur [116].

Laut Elliot sind bestimmte Faktoren wie fortgeschrittenes Alter (>60a), präexistente Komorbiditäten oder Geschlecht mit einer höheren Sterblichkeit für NWI assoziiert [117].

In unserer Studie lag das Durchschnittsalter der Verstorbenen bei 66,5 Jahren und somit hoch-signifikant ($p < 0,001$) über jenem der Überlebenden (51,8 Jahre). Hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Die Anzahl der Begleiterkrankungen (V: 2,8 ; Ü: 1,7) war unter den Verstorbenen jedoch deutlich höher ($p = 0,007$). Im gesamten Patientenkollektiv/ Patientinnenkollektiv wurden als Begleiterkrankungen am häufigsten arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Adipositas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), chronische Herzinsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit beobachtet. Zu den häufigsten Risikofaktoren gehörten im untersuchten Kollektiv Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Immunsuppression. Diese Faktoren werden auch in der Literatur angeführt [9]. Darüber

hinaus wird in mehreren Publikationen der Zusammenhang von i.v. Drogenmissbrauch und dem NWI beschrieben [118]. In unserem Kollektiv war diese Konstellation in keinem Fall vorhanden.

Francis verglich retrospektiv Patienten/ Patientinnen die eine nekrotisierende Fasziiitis überlebten mit denen, die daran verstarben. Einer oder kein Risikofaktor fand sich in 15 von 19 der überlebenden Patienten/ Patientinnen (79%). Dagegen waren bei 1 von 6 verstorbenen Patienten/ Patientinnen weniger als 2 (17%), bei den übrigen 5 mindestens 2 Risikofaktoren vorhanden. Die Signifikanz lag bei $p=0,006$. Bei Vorhandensein von drei oder mehr Risikofaktoren wurde ein Anstieg der Mortalität von 24% auf 50% beobachtet [119].

Das Geschlecht spielt für die Entstehung und den weiteren Verlauf einer NWI eine wesentliche Rolle. Nekrotisierende Weichteilinfektionen werden häufiger bei Männern beobachtet. In mehreren Studien zeigt sich – vor allem bei nekrotisierender Fasziiitis und Gasbrand - auch eine höhere relative Sterblichkeit unter männlichen Patienten [120], [121]. Bei der Fournier-Gangrän dominiert dagegen in bis zu 96% das männliche Geschlecht, andererseits wurde mehrfach ein deutlich höheres Mortalitätsrisiko für Frauen festgestellt [122]. Czymek fand dabei für weibliche Patientinnen eine Mortalitätsrate von 50%, für männliche Patienten dagegen lediglich 7,7% ($p=0,011$). Die geschlechtsspezifischen anatomischen Unterschiede sind möglicherweise ein Grund für die bei Frauen häufigere retroperitoneale Ausbreitung und daraus resultierend niedrigeren Überlebenschancen [123].

In unserer Studie wurde eine Verteilung von 78 zu 28 zugunsten der männlichen Patienten ermittelt. Es bestand zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität ($p=0,304$). Interessanterweise war jedoch auch in unserem Kollektiv für die Fournier-Gangrän die Sterblichkeit der Frauen mit 50% (3 von 6) signifikant höher als die der Männer mit 6,6% (1 von 15). ($p=0,018$).

Nekrotisierende Weichteilinfektionen können die gesamte Körperoberfläche und alle Weichgewebeschichten betreffen. Prädilektionsstelle sind die Extremitäten (57-80%), die Genitalregion (12-16%) und der Körperstamm (10-18%). Seltener kommt es zum Befall des Kopf-Halsbereiches (9%) [13], [124], [125]. Bei Lokalisation am Stamm oder Kopf-

Hals wurden Mortalitäten bis 100% beschrieben. Diese Lokalisation wird daher als prognostisch ungünstig eingeschätzt [126].

Auch in unserer Studie waren die Extremitäten am häufigsten betroffen (59%), gefolgt von Stamm (26%), Genitalregion (18%) und Kopf-Hals (3%). Prognosebestimmend war jedoch keine dieser Lokalisationen ($p=0,304-0,979$). Allerdings war bei multifokaler Beteiligung die Überlebensrate mit 3,6% signifikant geringer als bei unifokaler ($p=0,019$).

Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten/ Patientinnen im Krankenhaus betrug in unserer Untersuchung 21,6 Tage. Im Gruppenvergleich entfielen durchschnittlich 24,4 Tage auf Überlebende und 11,6 Tage auf Verstorbene. Nicht überlebende Patienten/ Patientinnen wurden durchschnittlich 11,3 Tage intensivmedizinisch und nahezu nie auf Normalstation (0,3 Tage [$p=<0,001$]) behandelt – hingegen waren die Überlebenden 11,2 Tage intensivmedizinisch und weitere 13,2 Tage auf Normalstationen behandelt worden. Der hoch-signifikante Gruppenunterschied für stationäre Tage erklärt sich durch zwei Fakten: Erstens wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme bei später verstorbenen Patienten/ Patientinnen ein deutlich höherer SAPS II Score als bei später Überlebenden nachgewiesen (Ü: 23,3 ; V: 32,9, $p=0,010$), was den schlechteren Allgemeinzustand und damit den intensivmedizinischen Behandlungsbedarf ersterer Gruppe widerspiegelt. Zweitens traten bei den fatalen Verläufen häufiger Komplikationen wie MOV ($p=<0,001$), HKV ($p=<0,001$), ANV ($p=0,004$), DNV ($p=<0,001$), SIRS ($p=<0,001$) und Leberversagen ($p=0,007$) auf, die ebenfalls eine Behandlung auf der Intensivstation erforderlich machten bzw. teils unmittelbar zum Tod des/der Patienten/ Patientin führten. Boyer kommt in einer Studie aus 106 Patienten/ Patientinnen für die Parameter SAPS II am Tag 0 (Ü: 29,3 ; V: 48,6, $p=<0,001$) und Komplikationsrate („septic shock in percentage“ Ü: 22 ; V: 67, $p=<0,001$) zu ähnlichen Ergebnissen [127].

Einige Studien zeigen, dass in den ersten 7-10 Tagen nach initial durchgeführtem Débridement für Patienten/ Patientinnen mit NWI ein höheres Risiko besteht an einer Sepsis zu versterben als an Multiorganversagen. Umgekehrt zeigt sich nach 10 Tagen der Erkrankung ein höheres Risiko an den Folgen eines Multiorganversagens zu Tode zu kommen. Unter den Verstorbenen überleben 45 bis 63% die ersten 10 Tage nicht [128], [120], [16], [129].

Die ehestmögliche Durchführung des chirurgischen Débridement wird als entscheidender Prognosefaktor für das Überleben einer nekrotisierenden Weichteilinfektion angesehen

[30]. In unserer Studie wurden durchschnittlich 2,76 operative Eingriffe (Nekrosektomien) am Patienten / an der Patientin durchgeführt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten/ Patientinnen die die NWI überlebten, bzw. daran verstarben (Ü: 2,8 ; V: 2,5, $p=0,605$). Die Literatur zeigt vergleichbare Werte von durchschnittlich 2,1 bis maximal 7,4 durchgeführten Operationen pro Erkrankungsfall [106], [130]. Kobayashi hat in einer rezenten Studie gezeigt, dass bei Patienten/ Patientinnen mit verzögertem Ersteingriff (>12 Stunden) - im Vergleich zur Kontrollgruppe, wo Patienten/ Patientinnen sofort operativ versorgt wurden - deutlich mehr Re-Operationen durchgeführt werden mussten (Re-OPs >12 h: 7,4 ; Re-OPs <12 h: 2,5, $p=<0,001$) [106]. Wird das chirurgische Débridement mehr als 24 Stunden nach Einweisung ins Krankenhaus durchgeführt, konnte in einer Studien ein Anstieg der Mortalität um das 9-fache beobachtet werden [96], [12]. Prognostisch ungünstig ist die Überstellung eines Patienten/ einer Patientin in ein anderes Krankenhaus bzw. lange Transportwege [106], [107].

Der OP-Zeitpunkt als Prognosefaktor wurde im Zuge der Datenerhebung und Auswertung in dieser Studie nicht berücksichtigt, da einige Patienten/ Patientinnen aus peripheren Krankenhäusern an das Universitätsklinikum Graz überwiesen worden waren.

Amputationen an Extremitäten bzw. Penektomien, Semi-/Orchiektomien im Fall von Fournier-Gangrän wurden in unserer Untersuchung bei 30,1 % der Überlebenden und 34,7% der später verstorbenen durchgeführt ($p=0,669$). Diese Zahlen decken sich mit den in der Literatur beschriebenen Amputationsraten (9-50%) [131], [132].

Auch wenn sich anhand der Zahlen ($p=0,669$) keine prognostische Relevanz ergibt, so verschlechtert jede nicht mit der nötigen Radikalität durchgeführte Erstoperation oder zu spät erfolgte Amputation die Prognose erheblich [9].

Der adjuvante Einsatz der hyperbaren Oxygenierung wird für die Behandlung nekrotisierender Weichteilinfektionen kontrovers diskutiert [108], [133]. Einerseits weist Riseman in einer retrospektiven Untersuchung eine deutliche Reduktion der Sterblichkeit von 66% auf 23% unter HBO-Einsatz nach. Zusätzlich konnten in jener Gruppe mit HBO-Einsatz im Vergleich zur Kontrollgruppe (kein HBO-Einsatz), die Débridements und Wundkomplikationen gesenkt werden ($p=0,030$) [105]. Andererseits zeigt Brown keinen prognostischen Vorteil und sogar mehr durchgeführte Débridements unter Einsatz hyperbarer Oxygenierung gegenüber der Vergleichsgruppe [107].

In unserer Studie ergab sich ein hoch-signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen Überlebenden (durchschnittlich 10,3 HBO-Zyklen) und Verstorbenen (durchschnittlich 6,2 HBO-Zyklen). Möglicherweise ließe sich aus dem (Mehr)- Einsatz der HBO ein positiver Wirkungsnachweis für Überlebende ableiten, allerdings – betrachtet man die kürzere Verweildauer bzw. Überlebenszeit in der Gruppe der Verstorbenen (Ü: 24,4 Tage ; V: 11,6 Tage) – muss dieser Erklärungsversuch wieder relativiert werden. Die Indikation für den Einsatz der HBO ist bei der clostridialen Myonekrose jedenfalls gesichert.

Die im Verlauf der Behandlung erhobenen Laborbefunde zeigten eine ausgeprägte Hyperthermie am Tag 14 ($p=0,013$) und Entlassungstag ($p=0,017$), sowie eine deutliche Erhöhung des CRP am Tag 14 ($p=0,021$) und Entlassungstag ($p=0,002$) in der Gruppe der später Verstorbenen. Die genannten Parameter waren zwar in der Gruppe der Überlebenden auch erhöht, aber tendenziell rückläufig. Das Kreatinin erreichte durchschnittlich Werte bis 1,8 mg/dl zum Zeitpunkt der Aufnahme und sank in beiden Gruppen am Tag 7 bzw. Tag 14. Am Tag der Entlassung lag für das Kreatinin zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied vor (Ü: 0,9 ; V: 2,1, $p < 0,001$). Es ist jedoch anzumerken, dass alle erhobenen Parameter signifikante Unterschiede am Tag der Entlassung aufweisen. Überlebende konnten geheilt/entlassen werden – Verstorbene per definitionem verstarben am als Entlassungstag definierten Tag. Die jeweilige Signifikanz am Entlassungstag drückt somit laborchemisch die laborchemischen Entgleisungszustände der später verstorbenen Patienten/ Patientinnen aus.

In der Gruppe der Verstorbenen waren Leukozytose mit signifikantem Unterschied gegenüber den Überlebenden am Tag 7 ($p=0,048$) und Entlassungstag ($p < 0,001$), sowie Neutrophilie mit Signifikanz am Tag 7 ($p < 0,001$), Tag 14 ($p < 0,001$) u. Entlassungstag ($p < 0,001$) auffällig.

Die Kreatinin-Clearance war zu allen Zeitpunkten bei später verstorbenen Patienten/ Patientinnen signifikant eingeschränkt ($p < 0,001-0,014$) mit Werten von 33,2-47,8 ml/min, im Vergleich zu 80,8-125,5 ml/min für Überlebende.

Im Vergleich zu den Überlebenden signifikant erhöhte, aber noch im jeweiligen Referenzbereich liegende Werte zeigten sich in der Gruppe der später Verstorbenen für Natrium am Tag 7, Tag 14 u. Entlassungstag, sowie für Kalium am Entlassungstag ($p < 0,001$ bis $p=0,043$).

Die genannten laborchemischen Veränderungen werden auch in der Literatur bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen beschrieben [134], [135]. Oft entwickelt sich im fortgeschrittenen Stadium einer NWI eine Hyponatriämie und/oder Hyperkaliämie, was prognostisch mit einer höheren Mortalität einhergeht [136]. In unserer Studie wurden Hyponatriämie und Hyperkaliämie nicht in den Mittelwerten für die Kollektive, sondern nur in Einzelfällen beobachtet.

Im Gesamtkollektiv konnten in unserer Studie durchschnittlich 2,7 verschiedene Bakterienspezies pro Patient/ Patientin isoliert werden. Dabei wurden bei Überlebenden im Schnitt 2,3 Erreger und bei später verstorbenen 3,1 Erreger nachgewiesen. Signifikanz wurde knapp verfehlt ($p=0,052$). In 61 Fällen lag eine Infektion durch ≥ 3 und in 21 Fällen durch ≥ 5 Erreger vor. Addison nennt durchschnittlich 4-5 Bakterienspezies, die pro Wundabstrich nachgewiesen werden [8]. Gonzalez zeigt in einer retrospektiven Studie, dass bei polymikrobiellen Infektionen, die tiefe Gewebeschichten betreffen, vergleichsweise häufiger eine Amputation durchgeführt werden musste als bei monomikrobiellen Infektionen [137]. Umgekehrt weist Espandar niedrigere Amputationsraten bei Misch- als bei Einfachinfektionen nach [138].

Conclusio:

In dieser retrospektiven Studie konnten Parameter identifiziert werden, die das Auftreten bzw. den Verlauf einer nekrotisierenden Weichteilinfektion beeinflussen. Signifikanz lag für patientenspezifische/ patientinnenspezifische Parameter wie Geschlecht, Alter, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, für krankheitsspezifische Parameter wie Komplikationen und Lokalisation, und für therapiespezifische Parameter wie HBO-Zyklen vor.

Vieles deutet darauf hin, dass die Kumulation verschiedener Faktoren – (Risikofaktoren, allgemeine und lokale Gegebenheiten im Rahmen der Infektion und Zahl/Virulenz der Erreger) für der Entstehung einer NWI eine zentrale Rolle spielt.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten allerdings wichtige Faktoren (klinische Frühzeichen, Vorbehandlung) nicht erhoben bzw. zeitlich nicht zugeordnet werden, da viele Patienten/ Patientinnen nach Vortherapie von extern zutransferiert worden waren.

Durch prospektive Studien könnten viele offene Fragen geklärt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Brodt, H.R., *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie - Haut- und Weichgewebeeinfektionen* Seite 856-865 2012: Springer-Lehrbuch. 856-865.
2. Lippert, H., *Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung*. Seite 93ff 2006: Thieme (Verlag) 2. Auflage.
3. Kujath, P. and H. Shekarriz, [*Management of soft tissue infections in the region of the extremities and the trunk*]. Unfallchirurg, 2011. **114**(3): p. 217-26.
4. Kujath, P., *Haut- und Weichteilinfektionen*. 93 Seiten. 1. Aufl. ed 2000: UNI-MED-Verl. 1. Aufl. 93.
5. Adam, D., H.W. Doerr, and H. Link, *Die Infektiologie - Haut- und Weichteilinfektionen* Seite 439ff 2013: Springer-Verl.
6. Kingston, D., *Current hypotheses on synergistic microbial gangrene*. Br J Surg., 1990: p. 260-264.
7. Moet, G., *Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004)*. Diagn Microbial Infect Dis., 2007. **57**: p. 7-13.
8. May, A.K., *Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections*. Surgical Infections, 2009. **10**: p. 467-499.
9. Wienecke, H., *Nekrotisierende Weichteilinfektionen*. Chirurg, 2001. **3**: p. 320-337.
10. Schöfer, H.B., R, *S2k + IDA Leitlinie: Diagnostik und Therapie Staphylococcus aureus bedingter Infektionen der Haut und Schleimhäute*. AWMF online, 2011: p. 19 ff.
11. Graz, M., *Nekrotisierende Weichteilinfektionen - Einführung*. POWERPoint Präsentation Chirurgie **Medizinische Universität Graz**.
12. Wong, C., *Necrotizing Fasciitis: Clinical Presentation, Microbiology, and Determinants of Mortality*. J Bone Joint Surg Am., 2003. **85**: p. 1454-1460.
13. Headley, A., *Necrotizing Soft Tissue Infections: A primary Care Review*. American Family Physician, 2003. **68**: p. 323-328.
14. Tilkorn, D.J., *Characteristics and Differences in Necrotizing Fasciitis and Gas Forming Myonecrosis: A Series of 36 Patients*. Scandinavian Journal of Surgery, 2011.
15. Sudarsky, L., *Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis*. Ann Surg., 1987. **206** (5): p. 661-5.
16. Stone, H., *Synergistic necrotizing cellulitis*. Ann Surg., 1972. **175**(5): p. 702-711.
17. Kaul, R., *Population based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study*. Am J Med, 1997. **103**: p. 18-24.
18. Kujath, P., et al., [*Complicated skin and soft tissue infections*]. Zentralbl Chir, 2007. **132**(5): p. 411-8.
19. Wang, Y., *Causes of infection after earthquake, China, 2008*. Emerg Infect Dis., 2010. **16**: p. 974-975.
20. Sorensen, M., *Fournier's Gangrene: Population Based Epidemiology and Outcomes*. J Urol., 2009. **181**: p. 2120-2126.
21. Ahrenholz, D., *Necrotizing soft-tissue infections*. Surg Clin North Am, 1988. **68**: p. 199-214.
22. Rudack, C., *Therapeutisches Management nekrotisierender Weichteilinfektionen des Halses*. HNO, 2003. **51**: p. 986-992.

23. Kossmann, T., *Nekrotisierende Weichteilinfektionen und "toxic shock syndrom"*. Der Unfallchirurg, 1998. **101**: p. 74-80.
24. Schnuerer, S., et al., [*Pathogenesis, classification and diagnosis of necrotizing soft tissue infections*]. Chirurg, 2012. **83**(11): p. 943-52.
25. Baer, W., *Diagnose und Therapie der nekrotisierenden Fasziiitis*. Der Orthopäde, 2002. **31**: p. 551-555.
26. Souyri, C., *Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Clin Exp Dermatol, 2008. **33**: p. 249-255.
27. Wojno, K., *Necrotizing fasciitis: a fatal outcome following minor trauma. Case report and literature review*. Am J Forensic Med Pathol., 1989. **10**: p. 239-241.
28. Schinkel, C., *Haut- und Weichteilinfektionen*. Der Unfallchirurg, 2005. **7**: p. 567-579.
29. Achilleas, T., *Necrotizing soft-tissue infections (NSTI)*. 2010. **PPT-presentation**.
30. Herr, M., *Nekrotisierende Fasziiitis - Update 2011*. Der Unfallchirurg, 2011. **114**(3): p. 197-216.
31. Burchardi, H., *Die Intensivmedizin, 9.Aufl. S. 894*. Vol. 9. Aufl. 2003: Springer-Verl. 894.
32. Kretz, T., *Anästhesie und Intensivmedizin - Springer Verlag Heidelberg 2006*. p. S. 555 ff.
33. Schlick, R.W., *Zur Fournier'schen Gangrän*. Urol Urogynaekol, 2004. **11**: p. 22-28.
34. Kaulbars, E., *Die Fournier'sche Gangrän*. Chirurg, 1993. **64**: p. 63-67.
35. *Superantigen - Wikipedia - Web Page* - <http://de.wikipedia.org/wiki/Superantigen>. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Superantigen>.
36. Kujath, P., et al., [*Clinical symptoms and therapy of necrotizing skin and soft tissue infections*]. Chirurg, 2012. **83**(11): p. 953-9.
37. *Laborlexikon - e-Journal für Labormedizin*. Available from: http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Tabellen/93-Staphylokokken_Virulenzfaktoren.htm.
38. *Laborlexikon -e-Journal für Labormedizin*. Available from: http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Tabellen/95-Streptokokken_Virulenzfaktoren.htm.
39. Assadian, O., *Wundatlas: Kompendium der komplexen Wundbehandlung; Seite 104* 2006: Thieme Verlag, .
40. Wilson, B., *Necrotizing fasciitis*. Am Surg., 1952. **18**: p. 416-431.
41. Fischer, J., *Necrotizing fasciitis. Importance of roentgenographic studies for soft-tissue gas*. JAMA, 1979. **241**: p. 803-806.
42. Sarani, B., *Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature*. J Am Coll Surg., 2009. **208**: p. 279-288.
43. Graz, M.U., *Nekrotisierende Weichteilinfektionen - Nekrotisierende Fasziiitis: Seite 15*. POWERPoint Präsentation Chirurgie.
44. Graz, M.U., *Nekrotisierende Weichteilinfektionen - Fournier-Gangrän: Seite 4-6*. POWERPoint Präsentation Chirurgie.
45. Kujath, P., *Die nekrotisierende Fasziiitis und schwere Weichteilinfektionen durch Gruppe-A-Streptokokken*. Deutsches Ärzteblatt, 1998. **95 Heft 8**: p. 408-413.
46. Lee, T.C., *Incidence and clinical characteristics of the methicillin-resistant Staphylococcus aureus necrotizing fasciitis in a large urban hospital*. Am J Surg., 2007. **194**(6): p. 812-813.
47. Stevens, D.L., *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections*. CID, 2005. **41**: p. 1373-1405.

48. Nuwayhid, Z.B., *Blunt Trauma as a Risk Factor for Group A Streptococcal Necrotizing Fasciitis*. Ann Epidemiol, 2007. **17(11)**: p. 878-881.
49. A.E, B., *Group A Streptococcal Myonecrosis: Increased Vimentin Expression after Skeletal-Muscle Injury Mediates the Binding of Streptococcus pyogenes*. J Infect Dis, 2006. **193(12)**: p. 1685-1692.
50. Tsai, Y.H., *Necrotizing soft-tissue infections and primary sepsis caused by Vibrio vulnificus and Vibrio cholerae non-O1*. J Trauma, 2009. **66(3)**: p. 899-905.
51. Howard, R.J., *Necrotizing soft-tissue infections caused by marine vibrios*. Surgery, 1985. **98(1)**: p. 126-130.
52. Watkins, R., *Toxic shock syndrome and streptococcal myositis: three case reports*. Eur J Pediatr, 2002. **161**: p. 497-498.
53. *Verband Deutscher Druckkammerzentren e.V. - Kapitel 4 - Clostridiale Myonekrose (Gasbrand) .pdf*. Available from: <http://www.vdd-hbo.de/wp-content/uploads/2014/08/clostridiale-myonekrose-gasbrand-arztinformationen.pdf>.
54. Dralle, H. and E. John, *[Necrotizing soft tissue infections: the timing of therapy is decisive!]*. Chirurg, 2012. **83(11)**: p. 941-2.
55. Graz, M.U., *Nekrotisierende Weichteilinfektionen - Gasbrand* POWERPoint Präsentation Chirurgie.
56. Todd, J., *Toxic-shock syndrome associated with pahge-group-I staphylococci*. Lancet, 1978. **2**: p. 1116-1118.
57. Willoughby, R., *The Toxic Shock Syndrome and Streptococcal Pyrogenic Exotoxins*. Ann Intern Med., 1983. **98**: p. 559.
58. Dietel, M., N. Suttorp, and M. Zeitz, *Harrisons Innere Medizin - 136 Streptokokkeninfektionen - Seite 1263*. Vol. 18.Aufl. 2012.
59. Plettenberg, A., W. Meigel, and H. Schöfer, *Infektionskrankheiten der Haut: Grundlagen, Diagnostik, Therapiekonzepte f. Dermatologen, Internisten u. Pädiater - Seite 247ff*2010: Thieme, 3.Aufl.
60. Weinstein, L. and M.A. Barza, *Gas Gangrene*. N Eng J Med, 1973: p. 1129-1131.
61. Haywood, C., *Clinical experience with 20 cases of group A streptococcus necrotizing fasciitis and myonecrosis: 1995 to 1997*. Plast Reconstr. Surg., 1999. **103**: p. 1567-1573.
62. Hefny, A., *Necrotizing fasciitis: a challenging diagnosis*. Eur J Emerg Med., 2007. **14**: p. 50-52.
63. Merlino, J., *Complicated skin and soft-tissue infections: Diagnostic approach and empiric treatment options*. Celveland Clinic Journal of Medicine, 2007. **74**: p. 21-28.
64. Paramythiotis, D., *Necrotizing soft tissue infections*. Surgical Practice, 2007. **11**: p. 17-28.
65. Kujath, P., *Die nekrotisierende Fasziiitis und schwere Weichteilinfektionen durch Gruppe-A-Streptokokken: Diagnose, Therapie und Prognose*. Dtsch Arztebl, 1998(95).
66. Wong, C.H., *The diagnosis of necrotizing fasciitis*. Curr Opin Infect Dis., 2005. **18(2)**: p. 101-6.
67. Al Ghazal, P., *Multilokuläres Pyoderma gangraenosum nach Uterusresektion*. Der Chirurg, 2012. **83 (3)**: p. 254-257.
68. Mattes, J. and B. Weigel, *Praxisbuch Unfallchirurgie - Infektionen*. Springer Verl. Berlin Heidelberg, 2011: p. 853-883.
69. *Fexikon - DocCheck - Procacitonin - Web Page - <http://flexikon.doccheck.com/de/Procalcitonin>*.

70. *Medizinische Physiologie der Leberfunktionen - Untersuchung der Leberfunktion - Web Page* - <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/III.12.htm>. Available from: <http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/III.12.htm>.
71. Wall, D., *A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection*. J Am Coll Surg., 2000. **191**: p. 227-231.
72. Yaghoubian, A., *Use of admission serum lactate and sodium levels to predict mortality in necrotizing soft-tissue infections*. Arch Surg., 2007. **142(9)**: p. 840-846.
73. Wong, C.H., *The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections*. Crit Care Med, 2004. **32(7)**: p. 1535-1541.
74. Su, Y.C., *Laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis score and the outcomes*. ANZ J Surg, 2008. **78(11)**: p. 968-972.
75. Laor, E., *Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene*. J Urol., 1995: p. 89-92.
76. Jauch, K.W. and W. Mutschler, *Chirurgische Basisweiterbildung: In 100 Schritten durch den Common Trunk* 2012: Springer Verl. 2. Aufl. Seite 720.
77. Yilmazlar, T., *Necrotizing Soft Tissue Infections: APACHE II Score, Dissemination, and Survival*. World J Surg, 2007. **31**: p. 1858-1862.
78. Song, S.J., *Type I, II Acute Necrotizing Fasciitis of the Low Extremity* - <http://synapse.koreamed.org/DOIX.php?id=10.4055/jkoa.2007.42.5.636&vmode=PUBREADER-!po=10.0000>. J Korean Orthop Assoc., 2007. **42(5)**: p. 636-643.
79. *"Sonografie" - DocCeck Flexikon - Web Page* - <http://flexikon.doccheck.com/de/Sonografie>. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Sonografie>.
80. *Ultraschall (Sonographie) - Web Page* - <http://www.physik.uni-erlangen.de/lehre/daten/NebenfachPraktikum/Ultraschall.pdf>.
81. Vijayakumar, A., *Necrotizing Fasciitis: Diagnostic Challenges and Current Practices* - <http://dx.doi.org/10.1155/2014/208072>. ISRN Infectious Diseases, 2014. **2014**: p. 8.
82. Bücheler, E., *Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen - 11 Aufl. Seite 2062006*: Thieme Verl.
83. Gordon, B.A., *Pyomyositis. Characteristics at CT and MR imaging*. Radiology, 1992. **197**: p. 279-286.
84. Levenson, R.B., *Fournier gangrene: role of imaging*. Radiographics, 2008. **28**: p. 519-528.
85. *EM REMS - Radiology in Emergency Medicine - Web Page* - <http://emrems.com/tag/necrotizing-fasciitis/>.
86. Campbell, A. *Necrotizing Soft Tissue Infections - Web Page* - http://www.ucsfeme.com/2011/slides/MAN11002/10_Campbell_Necrotizing_Faciitis.pdf.
87. Dietel, M., N. Suttorp, and M. Zeitz, *Harrisons Innere Medizin - 142 Gasbrand und andere Clostridieninfektionen - Seite 12962012*.
88. Arslan, A., *Necrotizing fasciitis: unreliable MRI findings in the preoperative diagnosis*. Eur J Radiol., 2000. **36**: p. 139-143.
89. *Diagnostic Radiology/Musculoskeletal Imaging/Infection/Necrotizing fasciitis - Web Page* - http://en.wikibooks.org/wiki/Diagnostic_Radiology/Musculoskeletal_Imaging/Infection/Necrotizing_fasciitis.
90. *Clostridial Myonecrosis - Web Page* - <http://bjr.birjournals.org/content/85/1020/e1298/F24.expansion.html>.

91. *Wundplattform - Wundabstrich - Web Page -*
http://www.wundplattform.com/index.php?option=com_content&task=category%C2%A7ionid=1&id=94&Itemid=179.
92. Bakleh, M., *Correlation of Histopathologic Findings with Clinical Outcome in Necrotizing Fasciitis*. Clin Infect Dis., 2005. **40(3)**: p. 410-414.
93. *Flexikon - DocCheck - Blutkultur - Web Page -*
<http://flexikon.doccheck.com/de/Blutkultur>.
94. Stamenkovic, I., *Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. The use of frozen-section biopsy*. N Eng J Med, 1984. **310 (26)**: p. 1689-93.
95. Schinkel, C., *Haut- und Weichteilinfektionen - Operatives Vorgehen bei nekrotisierenden Weichteilinfekten*. Der Unfallchirurg, 2005. **7**: p. 581-586.
96. Bilton, B., *Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study*. Am Surg., 1998. **64**: p. 397-400.
97. *Flexikon - DocCheck - Debridement - Web Page -*
<http://flexikon.doccheck.com/de/Debridement>.
98. *Medizininfo - Web Page -*
<http://www.medizininfo.de/wundmanagement/debridement.htm>.
99. *Modernes Wundmanagement - Debridement - Web Page -*
<file:///Users/michaelschalk/Desktop/Debridement/chirurgisch%20-%20Modernes%20Wundmanagement.webarchive>.
100. Wong, C., *Approach to debridment in necrotizing fasciitis*. Am J Surg., 2008. **196**: p. 19-24.
101. Anaya, D., *Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management*. Clinical Practices CID, 2007. **44**: p. 705-710.
102. Sumi, Y., *Nonoperative catheter management for cervical necrotizing fasciitis with and without descending necrotizing mediastinitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 2008. **134**: p. 750-756.
103. Steinstraesser, L., *Giant VAC in a Patient With Extensive Necrotizing Fasciitis*. Int J Low Extrem Wounds, 2009. **8(1)**: p. 28-30.
104. Knopp, W., *Primäre Weichteilbehandlung und Weichteilrekonstruktion*. Chirurg, 1991. **62**: p. 378-387.
105. Riseman, J., *Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements*. Surgery, 1990. **108**: p. 847-850.
106. Kobayashi, L., *Necrotizing soft tissue infections: delay- ed surgical treatment is associated with increased number of surgical debridements and morbidity*. J Trauma, 2011. **71**: p. 1400-14005.
107. Brown, D., *A multicenter review of the treatment of major truncal necrotizing infections with and without hyperbaric oxygen therapy*. AM J Surg, 1994. **167**: p. 485-489.
108. Schmale, M., et al., *[Hyperbaric oxygenation for necrotizing soft tissue infections: pro]*. Chirurg, 2012. **83(11)**: p. 973-9.
109. Tscheliessnigg, K.H. and S. Uranüs, *LEHRBUCH DER ALLGEMEINEN UND SPEZIELLEN CHIRURGIE - 3Aufl., Seite 317* 2005: Verlag Wilhelm Maudrich Wien - München - Bern.
110. *Wirkmechanismen der HBO - Web Page -* <http://www.meduni-graz.at/Suche/?referer=%2FSuche%2F%3Freferer%3D%2FSuche%2F%3Freferer%3D%2FSuche%2F%3Fsearch%3DDeba%26pageName%3D13302%26x%3D-829%26y%3D-23%26search%3Dhbo%26pageName%3D13302%26searchString%3Dhyperbare%26x%3D-829%26y%3D-23&x=-829&y=-23&search=hbo&pageName=13302>.

111. *Druckkammer LKH Graz - Web Page -*
http://chirurgie.uniklinikumgraz.at/thorax_und_hyperbare_chirurgie/Patientenbetreuung/Druckkammer/Druckkammer-Ansichten/Seiten/default.aspx.
112. *Flexikon - DocCheck - Intravenöse Immunglobuline - Web Page -*
http://flexikon.doccheck.com/de/Intraven%C3%B6se_Immunglobuline.
113. *Pentaglobin - Anwendungsgebiete - Web Page -*
<http://www.biotest.de/de/data/pdf/therapie/produkte/dl-pentaglobin-anwendung.pdf>.
114. Raithatha, A., *Use of intravenous immunglobulin therapy in the treatment of septic shock, in particular severe invasive group A streptococcal disease*. Indian J Crit Care Med., 2012. **16**: p. 37-40.
115. *Intravenous Immunglobulin - Wikipedia - Web Page -*
http://en.wikipedia.org/wiki/Intravenous_immunoglobulin.
116. McHenry, C., *Determinants of Mortality for Necrotizing Soft-Tissue Infections*. Ann Surg., 1995. **221(5)**: p. 558-565.
117. Elliot, D., *Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management*. Ann Surg., 1996. **224(5)**: p. 672-683.
118. Kimura, A., *Outbreak of Necrotizing Fasciitis Due to Clostridium sordellii among Black-Tar Heroin Users*. Clin Infect Dis., 2004. **38(9)**: p. 87-91.
119. Francis, K., *Implications of risk factors in necrotizing fasciitis*. Am Surg., 1993. **59(5)**: p. 304-308.
120. Kalaivani, V., *Necrotizing Soft Tissue Infection-Risk Factors for Mortality*. J Clin Diagn Res., 2013. **7(8)**: p. 1662-1665.
121. Aggelidakis, J., *Limb salvage after gas gangrene: a case report and review of the literatur*. World J Emerg Surg., 2011. **6(28)**: p. 10.1186/1749-7922-6-28.
122. Benjelloun el, B., *Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality*. Wolr J Emerg Surg., 2013. **8(1)**: p. 10.1186/1749-7922-8-13.
123. Czymek, R., *Fournier's gangrene: is the female gender a risk factor ?* Langenbeck's Archives of Surgery, 2010. **395(2)**: p. 173-180.
124. Anaya, D., *Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections*. Arch Surg., 2005. **140(2)**: p. 151-157.
125. Anaya, D., *Necrotizing Soft Tissue Infections -*
<http://www.antimicrobe.org/e11.asp>.
126. Oestern, H., *General Trauma Care and Related Aspects*, in *Trauma Surgery II2014*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014. p. 135.
127. Boyer, A., *Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management*. Intensive Care Med, 2009. **35**: p. 847-853.
128. Roger, A., *Necrotizing Soft-Tissue Infections*. J Am Acad Orthop Surg., 2000. **8(3)**: p. 151-158.
129. Rouse, T.M., *Necrotizing fasciitis: a preventable disaster*. Surgery, 1982. **92(4)**: p. 765-770.
130. Bulger, E., *A Novel for Treatment of Necrotizing Soft-Tissue Infections: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Surg., 2014. **149(6)**: p. 528-536.
131. Wilkinson, D., *Hyperbaric oxygen treatment and survival from necrotizing soft tissue infection*. Arch Surg., 2004. **139(12)**: p. 1339-1345.
132. Watson, H., *Outcomes following necrotizing fasciitis: an 8-year review*. Res J Infect Dis., 2014. **2(5)**.

133. Willy, C., *Hyperbare Oxygenation bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen: Kontra. Chirurg*, 2012. **83**: p. 960-972.
134. Wheelless, C. *Necrotizing Soft Tissue Infections*. 2015; Available from: http://www.wheelsonline.com/ortho/necrotizing_soft_tissue_infections.
135. Roje, Z., *Necrotizing fasciitis: literature review of contemporary strategies for diagnosing and management with three case reports: torso, abdominal wall, upper and lower limbs*. *World J Emerg Surg.*, 2011. **6:46**.
136. Davoudian, P., *Necrotizing Fasciitis*. *Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain*, 2012. **12(5)**: p. 245-250.
137. Gonzalez, M., *Upper extremity infections in patients with diabetes mellitus*. *J Hand Surg Am.*, 1999. **4**: p. 682-686.
138. Espandar, R., *Necrotizing fasciitis of the extremities: a prospective study*. *Strategies Trauma Limb Reconstr.*, 2011. **3**: p. 121-125.

6 Anhang

Fragebogen

PI: Prof. Dr. Smolle-Jüttner

FRAGEBOGEN NIS-SSTI
Confidential



Patienten-Code: _____

Fragebogen- NIS-SSTI

1. Patientencode (Nummer+ Initialen): _____
2. Alter (Jahre) _____
3. Aufnahme datum: ____/____/____
(DD / MM / YYYY)
4. Entlassungsdatum: ____/____/____
(DD / MM / YYYY)
5. Größe [cm]: _____
6. Gewicht [kg]: _____
7. Geschlecht: männlich
weiblich:

8. Wurden mikrobiologische Erreger vor der Antibiotikatherapie nachgewiesen?

ja nein

↳ 9. Wenn JA, bitte zu definieren:

Keim	Isoliert aus (z.B. Sputum, Harn, Blutkultur, BAL, Gewebeprobe):	Resistent gegen (Wirkstoffklasse[n])	Datum der Probenabnahme

Patienten-Code: _____

12. Wurde eine Vorbehandlung mit einem anderen Antibiotikum als Fosfomycin durchgeführt?

ja nein

↳ 13. Wenn JA, bitte zu definieren:

Antibiotikum (Wirkstoff)	Tagesdosis [g]	Dauer [Tage]

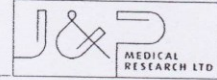
14. Hat der Patient bekannte Risikofaktoren für bakterielle Infektionen? ja nein

↳ 15. Wenn JA, welche?(Mehrfachantworten möglich)

- Diabetes
- Raucher
- Immunsuppression/Kortison
- Chronisches Nierenversagen
- Immunglobulinmangel/-störung
- Leberzirrhose
- Häufige Antibiotikagabe in den letzten Monaten
- Sonstiges: _____

16. Relevante Begleiterkrankungen (Mehrfachantworten möglich):

- HIV-Infektion
- HBV-Infektion
- HCV-Infektion
- Art. Hypertonie
- Pulm. Hypertonie
- Adipositas (BMI > 30 kg/m²)
- Chronische Niereninsuffizienz
- Tumorerkrankung
- Blut-/Lymphknotenerkrankung
- Schrittmacherimplantat oder Herzklappenprothese



Patienten-Code: _____

- Koronare Herzkrankheit
- Chron. Herzinsuffizienz
- Autoimmunkrankheit
- Zerebraler Insult
- PAVK
- COPD/Asthma
- Gelenkprothesenersatz
- Sonstiges: _____

17. Infektiologische Einweisungs-/Verdachtsdiagnose (Mehrfachantworten möglich):

- Bakterielle Pneumonie
- Schwere Abdominalinfektion
- Komplizierte Harnwegsinfektion
- Schwere Haut-/Weichgewebeeinfektion
- Bakteriämie
- Knochen-/Gelenksinfektion
- Hirnabszess, Infektion des ZNS
- Endokarditis
- Fieber unklarer Ursache (FUO)
- Sonstiges: _____

18. Definitive infektiologisch-klinische Diagnose: (Mehrfachantworten möglich):

- Bakterielle Pneumonie:
Definiere: CAP
 HAP
 VAP

Definitionen:

CAP: Außerhalb des Krankenhausalltags erworbene Pneumonie.
HAP: Krankenhauserworbene Pneumonie, welche sich mind. 48h nach Aufnahme entwickelt.
VAP: Eine Sonderform der HAP, welche zusätzlich bei künstlicher Beatmung auftritt.

- Schwere Abdominalinfektion
- Komplizierte Harnwegsinfektion (ESBL: ja nein)
- Schwere Haut-/Weichgewebeeinfektion:
- Bakteriämie
- Knochen-/Gelenksinfektion
- Hirnabszess, Infektion des ZNS
- Endokarditis
- Sonstiges: _____



Patienten-Code: _____

19. Wie wurden die o.g. Diagnosen (Frage 18) gesichert? (Mehrfachantworten möglich)

- CT
- Röntgen
- MRT
- Ultraschall/Echokardiographie
- PCR
- BAL
- Sputum
- Wundabstrich
- Harnkultur
- Sonstige: _____

20. Steht der nachgewiesene Erreger in ursächlichem Zusammenhang mit der gestellten infektiologischen, klinischen Diagnose? ja nein

Labordaten:

Parameter	Tag 0	Tag 7 (± 1)	Tag 14 (± 1)	Entlassungstag
21. Körperkerntemperatur				
22. CRP [mg/L]				
23. Plasma-Kreatinin [mg/dl]		_____	_____	_____
24. Leukozyten gesamt [Zahl/ μ l]				
25. Neutrophile [%]				
26. Creatinin-Clearance [ml/min]	_____			
27. Serum Natrium [mmol/L]				
28. Serum Kalium [mmol/L]				

FRAGEBOGEN NIS-FOSFO
Confidential



Patienten-Code: _____

Parameter	Tag 0	Tag 7 (± 1)	Tag 14 (± 1)	Entlassungstag
29. Fosfomycin-Dosis [g] (<i>Gesamtdosis pro Tag!</i>)				
30. Klinischer Erfolg		<input type="checkbox"/> Heilung <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> Unverändert <input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> Misserfolg	<input type="checkbox"/> Heilung <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> Unverändert <input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> Misserfolg	<input type="checkbox"/> Heilung <input type="checkbox"/> Besserung <input type="checkbox"/> Unverändert <input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> Misserfolg
31. Mikrobiologischer Erfolg		<input type="checkbox"/> Eradikation <input type="checkbox"/> Unverändert <input type="checkbox"/> Resistenzbildung <input type="checkbox"/> Nicht bestimmt <input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar	<input type="checkbox"/> Eradikation <input type="checkbox"/> Unverändert <input type="checkbox"/> Resistenzbildung <input type="checkbox"/> Nicht bestimmt <input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar	<input type="checkbox"/> Eradikation <input type="checkbox"/> Unverändert <input type="checkbox"/> Resistenzbildung <input type="checkbox"/> Nicht bestimmt <input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar

32. Begleitende antibiotische Medikation:

Wurde während der Therapie mit Fosfomycin auch ein anderes Antibiotikum begleitend verabreicht?

ja nein



33. Wenn JA, bitte zu definieren:

Antibiotikum (Wirkstoff)	Tagesdosis [g]	Route [PO, IV, IM]	Dauer [Tage]



Patienten-Code: _____

34. Wurden mikrobiologische Erreger nach Therapie mit Fosfomycin nachgewiesen?

ja nein

↳ 35. Wenn JA, bitte zu definieren

Keim	Isoliert aus (z.B. Sputum, Harn, Blutkultur, BAL, Gewebeprobe):	Resistent gegen (Wirkstoffklasse[n])	Datum der Probenabnahme

36. APACHE III Score am Ende der antibiotischen Behandlung mit Fosfomycin?: _____

37. Wurde der/die Patient/in durchgehend über die geplante Dauer mit Fosfomycin behandelt?

Ja Nein

↳ 38. Wenn nein: Warum wurde die Therapie mit Fosfomycin unterbrochen/abgebrochen?

39. Verträglichkeit: sehr gut mäßig schlecht (Abbruch)

40. Sonstige Bemerkungen



Patienten-Code: _____

41. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen während der Therapie mit Fosfomycin?

Nein

wenn Ja bei nicht schwerwiegenden UAW: "UAW-Meldung" ausfüllen und an Fa. Sandoz GmbH (Pharmakovigilanz)/InfectoPharm melden (Faxnummer siehe weiter unten)

Bei schwerwiegender UAW: Formblatt „UAW-Meldung“ ausfüllen und innerhalb von 24 Stunden an folgende Faxnummer zu senden:

Für Österreich: Fa. Sandoz GmbH (Pharmakovigilanz): Fax: +43 1/866 59 933401 oder 866 59 5209 ,
Tel.: 01/ 866/59 5503, email: pv.wien@sandoz.com

Für Deutschland: Fa. InfectoPharm GmbH (Dr. Thomas Schwartz): Fax: +49 6252 95-8852
(Tel.: +49 6252 95-8106), email: thomas.schwartz@infectopharm.com

