

**Diplomarbeit**

**Retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufes von  
Patientinnen und Patienten mit Fournier Gangrän,  
Gasbrand und Streptokokkengangrän**

eingereicht von

**Georg Seiffter**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie**

unter der Anleitung von

Erstbetreuerin: Dr. med. univ. Nicole Fink-Neuböck

Zweitbetreuerin: Univ.-Prof. Dr. med. univ. Freyja-Maria Smolle-Juettner

Graz, 30.06.2015

### *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, 30.06.2015*

*Georg Seiffter, eh.*

# Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Frau Dr. med. univ. Nicole Fink - Neuböck für die ausgezeichnete Betreuung und Begleitung, sowie für die unterstützenden Ratschläge und die ständige Motivation bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Ein herzliches Dankeschön darf ich auch meinen Dank Frau Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner für die Unterstützung und Begleitung bei dieser Diplomarbeit aussprechen.

Diese Diplomarbeit wurde durch die Klinische Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie, Leiterin und Stv. Klinikvorstand Univ.Prof.Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, ermöglicht und unterstützt. Ein großes Dankeschön für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses Themas.

Abschließend möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern bedanken, die mich nicht nur finanziell, sondern auch mental während des gesamten Studiums zu jeder Zeit unterstützen.

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde basierend auf einer retrospektiven Datenanalyse ein Prognosescore, für die nekrotisierenden Weichteilerkrankungen Gasbrand, Fournier Gangrän und nekrotisierende Fasziiitis erstellt.

Die Patienten- und Patientinnendaten aller Fälle von schwerer, nekrotisierender Weichteilinfektion, die in den letzten zehn Jahren an der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und hyperbare Chirurgie der medizinischen Universität Graz behandelt wurden, wurden gesammelt und statistisch ausgewertet.

Folgende Parameter zur Auswertung herangezogen: Alter, Diagnose, Keimspektrum, Nebendiagnosen/Vorerkrankungen, Aufenthaltsdauer, Outcome, Dauer bis Therapiebeginn, Lokalisation, LRINEC Score, Hämoglobin, Myoglobin, LDH, CK und Laktat.

Die Datenauswertung erfolgte mittels Excel sowie Matlab, zur Erstellung der Korrelationsanalysen. Durch die Auswertung dieser Daten konnte basierend auf den Parametern, für die die besten Korrelationskoeffizienten errechnet wurden, ein Prognosescore erstellt werden, der für das untersuchte Kollektiv eine Prädiktion der Letalität und der Qualität der Wundsituation zum Zeitpunkt der Entlassung erlaubt. Die prospektive Validierung des Scores an einem größeren Patientenkollektiv ist erforderlich.

## Abstract

In this work, a prognostic score, for necrotizing soft tissue disorders gas gangrene, Fournier gangrene and nekrotisierende fasciitis was created based on a retrospective analysis of data.

The patient data of all cases of severe, necrotizing Weichteilinfektion treated in the past decade at the Division of Thoracic and Hyperbaric Surgery of the Medical University of Graz were collected and analyzed statistically.

The parameters used for the analysis: age, diagnosis, bacterial spectrum, secondary diagnoses / pre-existing conditions, length of stay, outcome, time to initiation of treatment, localization, LRINEC score, hemoglobin, myoglobin, LDH, CK and lactate.

The data analysis was performed using Excel and Matlab, for creating the correlation analyzes. By analyzing this data, a prognostic score was based on the parameters, for the best correlation coefficients were calculated to be compiled, the prediction of mortality and the quality of the wound situation allowed for the population studied at the time of dismissal. The prospective validation of the scores on a larger patient groups is needed.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract .....	5
Inhaltsverzeichnis .....	6
Abkürzungsverzeichnis .....	8
Tabellenverzeichnis .....	10
Abbildungsverzeichnis .....	11
1 Nekrotisierende Weichteilinfektionen .....	13
1.1 Einleitung .....	13
1.2 Epidemiologie .....	13
1.3 Klassifikation .....	14
1.3.1 Typ I NSTIs .....	14
1.3.2 Typ II NSTIs .....	14
1.3.3 Typ III NSTIs .....	15
1.4 NSAR und nekrotisierende Weichteilinfekte .....	15
1.5 Allgemeine Klinik .....	16
1.6 Allgemeine Therapie .....	17
Nekrotisierende Fasciitis spezifische Darstellung .....	20
2.2 Medizingeschichtliche Aspekte .....	20
2.3 Pathophysiologie .....	20
Gasbrand .....	23
3.1 Erreger .....	23
3.1.1 Clostridium perfringens .....	23
3.2 Symptome .....	25
3.3 Diagnose .....	25
3.4 Therapie .....	26
4.1 Medizingeschichte .....	27
4.2 Epidemiologie .....	27
4.3 Ätiopathogenese .....	27
4.4 Anatomie/Ausbreitungswege .....	29
4.5 Symptome/Klinik .....	30
4.6 Diagnose .....	30

1 Material und Methoden .....	32
1.2 Resultate .....	34
1.2.1 Alter.....	34
1.2.2 Infektionssubtyp und Outcome .....	36
1.2.4 Nebendiagnosen/Vorerkrankungen/Risikofaktoren .....	36
1.2.5 Dauer von Symptombeginn bis zum Therapiebeginn: .....	37
1.2.6 Lokalisation: .....	38
1.2.7 Aufenthaltsdauer .....	40
1.2.8 Laborwerte .....	41
2.2 Erstellung des Prognosescorers .....	48
2.3 Prognosescore.....	49
2.3.1 Prognose .....	50
3 Diskussion .....	50
Literaturverzeichnis.....	52

# Abkürzungsverzeichnis

GAS Gruppe A Beta-hämolyzierende Streptokokken

IL-1 Interleukin 1

IL-6 Interleukin 6

NSTIs necrotizing soft tissue infection

NSAR nicht steroidales Antirheumatikum

COX Cyclooxygenase

VAC vacuum assisted closure

HBO hyperbare Oxygenierung

ata Atmosphäre absolut

IVIG intravenöse Gabe  
von Immunglobulinen

CT Computertomographie

bzw. beziehungsweise

LDH Laktatdehydrogenase

CK Creatinkinase

US Unterschenkel

OS Oberschenkel

LE Leiste

HÜ Hüfte

GL gluteal

AB Abdomen

RÜ Rücken

SC scrotal

PE Penis

OA Oberarm

UA Unterarm

OP Op-Wunde (postoperativ)

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Symptome nekrotisierender Weichteilinfektionen.....	16
Tabelle 2: LRINEC Score [22].....	22
Tabelle 3: Clostridium Gattungsmerkmale [23].....	23
Tabelle 4: Diagnosekriterien [23] .....	26
Tabelle 5: Prädisponierende Faktoren für Fournier Gangrän [24].....	28
Tabelle 6: Therapiemöglichkeiten.....	30
Tabelle 7: Parameter für Prognosescore.....	33
Tabelle 8: Korrelationskoeffizient Teil 1 .....	45
Tabelle 9: Korrelationskoeffizient Teil 2 .....	46
Tabelle 10: Korrelationskoeffizient Teil 3 .....	47
Tabelle 11: Prognosescore: .....	49

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Clostridium perfringens (Quelle: <a href="https://www.blendspace.com/lessons/ChnKH9stv7BGWw/clostridium-perfringens">https://www.blendspace.com/lessons/ChnKH9stv7BGWw/clostridium-perfringens</a> ) .....	24
Abbildung 2: Ausbreitungswege/Faszien [36] .....	29
Abbildung 3: Diagramm Alter/Outcome .....	35
Abbildung 5: Diagramm Risikoerkrankung/Outcome .....	37
Abbildung 6: Diagramm Dauer bis Therapiebeginn/Outcome .....	38
Abbildung 11: Diagramm Myoglobin/Outcome .....	43
Abbildung 12: Diagramm LDH/Outcome .....	44
Abbildung 13: Diagramm Laktat/Outcome .....	45
Abbildung 14: Diagramm Outcome/Score .....	49

# Teil I

## Theoretische Grundlagen

# **1 Nekrotisierende Weichteilinfektionen**

## **1.1 Einleitung**

Eine genaue Definition dieser Krankheit gibt es bis heute nicht. Unter nekrotisierender Weichteilinfektion versteht man eine Vielzahl von Erkrankungen, welche jede Schicht des Weichgewebes betreffen können und durch fulminante Nekrosen des Gewebes, systemische Ausbreitung sowie eine hohe Mortalität gekennzeichnet sind.

Man kann diese Infektionen in zwei Gruppen unterteilen. Der Unterschied liegt in der Ausbreitungstiefe. So kann die Infektion oberflächlich begrenzt sein. In diesem Fall sind die Cutis sowie Subcutis betroffen und man spricht von einer nekrotisierenden Cellulitis. Bei der zweiten Gruppe der nekrotisierenden Weichteilinfektionen ist die Infektion in tiefer liegendes Gewebe vorgedrungen. [1]

Risikofaktoren [2]

Adipositas

Diabetes Mellitus

geschwächtes Immunsystem

Alkoholismus

periphere Gefäßerkrankung

Allerdings treten nekrotisierende Weichteilerkrankungen auch bei jungen, ansonsten gesunden Patientinnen und Patienten auf, die an keinem der genannten Risikofaktoren leiden [2]

## **1.2 Epidemiologie**

Bei nekrotisierenden Weichteilinfektionen handelt es sich um sehr seltene Erkrankungsentitäten. Es werden in den USA pro Jahr nur 1000 Fälle gemeldet (Stand 2014). Allerdings scheint sich die Häufigkeit zu erhöhen. Die Gründe hierfür sind unklar, möglicherweise gibt es mittlerweile ein größeres Bewusstsein für die Erkrankung, was wiederum zu einer höheren Rate von Meldungen führt. Auch eine gesteigerte bakterielle Virulenz und eine erhöhte Resistenz gegen antimikrobielle Mittel werden diskutiert. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patientnen bekommen auch die Ärztinnen und Ärzte

Patientinnen und Patienten dieser Art selten zu Gesicht. Dies führt wiederum dazu, dass die Erkrankung nicht in jedem Fall schnell erkannt wird, da den Ärztinnen und Ärzten die Erfahrung fehlt. Dabei wäre eine rasche Diagnose umso wichtiger für eine erfolgreiche Behandlung. [2]

### **1.3 Klassifikation**

Nekrotisierende Fasciitiden wurden entsprechend ihrer Lokalisation (Fournier Gangrän), der Tiefe der Infektion (Cellulitis, Adipositis, Fasciitis, Myositis) und der verursachenden mikrobiologischen Organismen beschrieben. Die bakterielle Ätiologie ist von zentraler Bedeutung, da eine entsprechende antibiotische Therapie eingeleitet werden muss. [2]

#### **1.3.1 Typ I NSTIs**

Infektionen von diesem Typ sind häufig polymikrobiell, Sie werden von verschiedenen Spezies gram-positiver Kokken, gram-negativen Stäbchen und Anaerobiern hervorgerufen. Die betroffene Region ist meist der Stamm und das Perineum. Patientinnen und Patienten mit Typ I NSTIs sind meistens älter, und weisen Komorbiditäten wie z.B. Diabetes auf. Obwohl meist kein offenes Trauma in der Anamnese vorliegt, geht man davon aus, dass ein Zusammenbruch der Gewebeintegrität aufgrund eines vorhergegangenen Abszesses, einer Perforation oder einer bakteriellen Besiedelung besteht.

Auch monomikrobille, clostridiale Infektionen („Gasbrand“) werden zu diesem Typ der nekrotisierenden Weichteilinfektionen gezählt [2].

#### **1.3.2 Typ II NSTIs**

Typ II Infektionen beschreiben Weichteilinfekte durch Gruppe A Beta-hämolyisierende Streptokokken (GAS). Sie sind entweder die alleinigen Erreger, oder es liegt eine Kombination mit Staphylokokken Spezies vor. GAS Infektionen haben sowohl eine signifikante Tendenz zur aggressiven lokalen Ausbreitung, als auch zur systemisch toxischen Reaktion. Verglichen mit Typ I Infektionen sind die Patientinnen und Patienten jünger und gesünder und haben öfter ein Trauma oder eine chirurgische Intervention in der Vorgeschichte.

Mehrere mikrobiologische Mechanismen verstärken die Toxizität von GAS Infektionen. Streptokokken produzieren mehrere M-Proteine, die die Superantigen Aktivität bedingen. M-

Proteine erlauben den Bakterien, sich an das Gewebe zu heften und entziehen die Keime dadurch der Phagozytose. Wichtiger ist aber wahrscheinlich, dass sie den Streptokokken Spezies erlauben, den Antigen Präsentationsweg zu umgehen. Normalerweise werden die bakteriellen Antigene durch Antigen präsentierende Zellen über die Haupthistokompatibilitätskomplex-II-Moleküle präsentiert, wodurch nur ein sehr kleiner Teil der T-Zellen aktiviert wird. (ca. 0,1%). M-Proteine können direkt binden, wodurch bis zu 20% der T-Zellen aktiviert werden. Dies führt wiederum zu einer massiven Entzündungsreaktion und zur Freisetzung der Cytokine IL-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor Alpha. Die Aktivierung dieser Entzündungskaskade führt zu dem für die Erkrankung typischem toxischen Schock. Gruppe A Beta hämolysierende Streptokokken produzieren auch einige sehr potente Exotoxine, durch die nicht nur neutrophile Granulozyten geschädigt werden, sondern auch die Phagozytose der Makrophagen und die Bakterienbeseitigung über Gewebsssekreteion verhindert wird. Außerdem kommt es zur Bildung von Hyaluronsäure im Bindegewebe [2].

### **1.3.3 Typ III NSTIs**

Dies sind NSTIs, die durch gram-negative Meeresorganismen ausgelöst werden. Der häufigste Erreger ist hierbei *Vibrio vulnificus*. Diese Klassifikation ist nicht überall akzeptiert. Berichte über Infektionen gibt es von Warmwasser-Küstenregionen (Südosten der USA, Zentral und Südamerika, Asien). Infektionswege sind Wunden und Risse in der Haut. Außerdem gibt es auch Fälle, bei denen es nach dem Verzehr von besiedelten Austern zur Infektion kam. Allerdings trat dies nur bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose auf. [2]

### **1.4 NSAR und nekrotisierende Weichteilinfekte**

Berichte in der Literatur weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Nutzung von NSARs und nekrotisierenden Weichteilinfektionen hin. Angesichts der sehr verbreiteten Anwendung von NSARs zur Schmerzlinderung, - was in der frühen Phase der Erkrankung wahrscheinlich ist, ist der Causalitätsschluss NSAR – Weichteilinfekt nur mit Vorsicht zu stellen. Die therapeutische Wirkung von NSARs ist die Hemmung der Umwandlung von Arachidonsäure zu Prostaglandin E2 über COX1 bzw. COX2 Bildung. Prostaglandin E2 ist

wahrscheinlich für Schmerzen und Fieber im Zusammenhang mit Entzündungen verantwortlich. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass verschiedene andere Prostaglandine, die über den COX2 Weg entstehen, an der gastrointestinalen Epithelzellmigration beteiligt sind. Weiters modulieren sie die Aktivität von Myofibroblasten, die Kollagenablagerung in Wunden und haben immunmodulatorische Wirkung auf die Leukozytenadhäsion sowie die Granulozytenfunktion, einschließlich Chemotaxis, oxidativem Burst und dem Abtöten von Bakterien. Aufgrund dieser Veränderungen in der Immunantwort ist es möglich, dass die Verwendung von NSARs zur Behandlung von nekrotisierenden Weichteilinfektionen mit einer Verschlechterung des Verlaufs einhergeht. [2]

### 1.5 Allgemeine Klinik

Die größte Hürde ist die rechtzeitige Diagnosestellung. Verschiedene Zeichen können auf eine nekrotisierende Weichteilinfektion hinweisen. Hierbei unterteilt man in initiale Symptome, sowie Symptome des Vollbilds der Erkrankung (Tabelle 1).

*Tabelle 1: Symptome nekrotisierender Weichteilinfektionen*

Initiale Symptome	Vollbild	
	Allgemeine Symptome	Lokale Symptome
Druckempfindlichkeit	Starke Schmerzen, in keiner Relation zu den Befunden	Erythem
Schwellungen	Fieber >38° C	Induration
Erytheme	Tachykardie >100/min	Druckempfindlichkeit
Schmerz an betroffener Seite	Septischer Schock	Fluktationen
Weichteilinfektionen wie Zellulitis und Erysipel		Hautnekrosen
		Blasen

Es kann auch zum Auftreten von hämorrhagischen Blasen kommen. Dieser Umstand weist darauf hin, dass es zum Verschluss von tiefer liegenden Blutgefäßen, in der entsprechenden Fascie oder im Muskelkompartiment gekommen ist. Übel riechendes, meist nicht eitriges Sekret ist charakteristisch für NSTIs.

Wird die Erkrankung nicht erkannt und behandelt, führt dies zu Sepsis, septischem Schock und in weiterer Folge zu Multiorganversagen [3].

## **1.6 Allgemeine Therapie**

Die Behandlung von nekrotisierenden Weichteilinfektionen erfordert einen interdisziplinären Ansatz, mit Know-how aus der Intensivmedizin, Chirurgie, rekonstruktiver Chirurgie und Rehabilitation[4].

Die vier Behandlungsprinzipien umfassen:

- a) Volumentherapie und Korrektur von Elektrolyt- und Säure-Basen Ungleichgewicht
- b) frühe Einleitung einer antibiotischen Therapie
- c) chirurgisches Debridement des betroffenen Bereichs
  - c1) tägliche Wundversorgung / Nachnekrektomien
- d) unterstützende Maßnahmen bei Organversagen, evt. Hyperbare Sauerstofftherapie [5]

Neben der antibiotischen Therapie ist das Debridement des infizierten Gewebes der Schlüssel zu einer erfolgreichen Behandlung. [6]

### a) Volumentherapie und Korrektur von Elektrolyt- und Säure Basen Haushalt

Bei Infektionen, systemischen Entzündungsreaktionen und nach Debridement liegt immer ein Flüssigkeitsmangel vor. Als First Line Therapie der Flüssigkeitssubstitution kommen zwar Kolloide zum Einsatz, dennoch müssen vor der Auswahl der Flüssigkeit die Laborwerte die Serumelektrolyte, die Nierenfunktion und die Leberfunktion überprüft werden. Fresh frozen Plasma und Thrombozytentransfusionen sind Patientinnen und Patienten mit einer Gerinnungsstörung bzw. einer Thrombozytopenie vorbehalten. Die häufigsten therapiebedürftigen Elektrolytstörungen sind Hyponatriämie Hypokalzämie. Um festzustellen, ob die verabreichte Flüssigkeit ausreichend ist, müssen neben dem arteriellen auch der zentralvenöse Druck und die Urinausscheidung überprüft werden. [3]

### b) Antibiotische Therapie:

Eine frühe Einleitung der antibakteriellen Therapie ist äußerst wichtig. Die Behandlung beginnt mit einem Breitbandantibiotikum und wird nach der Auswertung des Antibiotogramms angepasst. Mikroskopische Akutdiagnostik aus Abstrichmaterial kann lebensrettende, initiale Hinweise auf die Erreger geben.

### c) chirurgisches Debridement:

Zahlreiche Publikationen haben deutlich die Auswirkung von frühem und vollständigem Debridement auf das Endergebnis bei Patientinnen und Patienten mit einer nekrotisierenden Weichteilinfektion gezeigt [7-9]. Das Nekroseareal geht oft weit über das äußerlich sichtbare

Gebiet hinaus. Diesem Phänomen liegt zugrunde, dass der Hautnekrose Thrombosen der dermalen Kapillarbetten vorausgehen. Das gesamte nekrotische Areal (nekrotische Haut, Unterhaut, die Faszie sowie die nekrotischen Muskeln) muss entfernt werden. Bei Krepitationen (tastbare Gasbildung) an Hautarealen auf, welche äußerlich normal erscheinen, sollte an diesen Stellen eine Probeincision gemacht werden. Dadurch kann festgestellt werden, ob das darunter liegende Gewebe noch vital ist. [3].

Eine Amputation wird in 25-50% der Fälle notwendig, wenn die das Debridement zum Funktionsverlust führen würde, oder die Extremität a priori devital ist. [6].

Betrifft die Infektion das Perineum (Fournier-Gangrän), kann zur Verbesserung der Heilung eine Diversions-Kolostomie angelegt werden. Endoluminale Stuhlableitungssysteme werden jedoch infolge nahezu gleicher Resultate ohne Invasivität heute zunehmend eingesetzt. [7]. Bei der Fournier'schen Gangrän kann zudem in seltenen Fällen die Orchiektomie erforderlich sein, obwohl meist die von cranial kommende Blutversorgung der Hoden erhalten bleibt, und durch die Tunica albuginea eine gute Barriere gegen den Infekt gegeben ist [10].

#### tägliche Wundversorgung / Nachnekrektomien:

Eine Reexploration der Wunde sollte alle 6 - 48 Stunden erfolgen. Die Erfordernis weiterer Debridements ist fast immer gegeben, da die Infekte randständig weitergreifen. Erst nach völliger Beherrschung der Akutsituation und bei sicherem Sistieren weiterer Ausbreitung kann ein VAC System zur Beschleunigung von Granulation und Wundheilung angelegt werden. [11]. Im Anschluss erfolgt die plastisch-chirurgische Versorgung durch Lappenplastiken und Hauttransplantate.

#### d) Intensivtherapeutische Maßnahmen

Patientinnen und Patienten, die nach der Zufuhr von Flüssigkeit hypotensiv sind, benötigen Vasopressoren und intensivmedizinische Betreuung [4]. Substitution von Gerinnungsfaktoren, Hämodialyse bzw. Hämofiltration, invasive Beatmung bzw. extrakorporalen Membranoxygenierung können im Zuge der Erkrankung erforderlich sein [12].

#### e) weitere Behandlungsmöglichkeiten:

##### *Hyperbare Oxygenierung (HBO)*

Durch die hyperbare Sauerstofftherapie entsteht in perfundiertem Gewebe ein erhöhter Sauerstoffpartialdruck. Auch in nicht mehr perfundiertem Gewebe kann durch hyperbare

Oxygenierung, auf dem plasmatischen Versorgungsweg, Sauerstoff an den betreffenden Ort gebracht werden [13]. Durch diesen Umstand wird die Exotoxin-Produktion von Clostridien gehemmt [14], aber auch die Wandstruktur anderer pathogener Organismen geschädigt

Bei Clostridialen Weichteilinfekten wird das Boerema Schema verwendet::

- Tag 1: 3 ata HBO für 90 Minuten alle 8 Stunden
- Tag 2: 3 ata HBO für 90 Minuten alle 12 Stunden
- Tag 3: 3 ata HBO für 90 Minuten alle 12 Stunden

Nach dieser Basisbehandlung muss von Fall zu Fall einzeln entschieden werden, in welcher Intensität die HBO Therapie fortgesetzt wird. Wichtig ist, dass bei weiterhin nachweisbaren Clostridien/Gasbrand zumindest einmal pro Tag eine HBO Therapie stattfindet. Angepasst werden müssen hierbei nur die Frequenz, und das Druckniveau, das nie unter 2,5 ata gesenkt werden darf. [15 - 19]

#### *Intravenöse Gabe von Immunglobulinen (IVIG)*

Immunglobuline wurden zu Behandlung von NSTIs, die durch Streptokokken und Staphylokokken bedingt waren, herangezogen [20]. Die Sinnhaftigkeit des Einsatzes von IVIGs ist umstritten. Dennoch sprechen einige retrospektive, bzw. prospektive Studien für einen Nutzen der Therapie [3].

# **Nekrotisierende Fasciitis spezifische Darstellung**

Die Erkrankung betrifft primär die superficiale Faszie und das subcutane Gewebe des infizierten Areals. Bei Lokalisation perineal, genital oder perianal spricht man von einer Fournier'schen Gangrän. Eine weitere Sonderform stellt der Gasbrand dar, welcher von Clostridien hervorgerufen wird.

Das wichtigste Merkmal der nekrotisierenden Fasciitis ist die rasche Verschlechterung des Zustandbildes der Patientinnen und Patienten aufgrund des schnellen Voranschreitens der Infektion. Die Mortalitätsrate ist sehr hoch.

Die Ursachen für eine Infektion sind aufgrund ihrer Variabilität nicht immer leicht zu erkennen. Häufig sind Traumen, chirurgische Interventionen oder minimale Verletzungen. Es treten aber auch „spontane“ Formen ohne erkennbare Eintrittspforte auf. [1].

## **2.2 Medizingeschichtliche Aspekte**

Zum ersten Mal wurde die nekrotisierende Fasciitis bereits im 5. Jahrhundert vor Christus durch Hippokrates erwähnt: "[m]any were attacked by the erysipelas all over the body when the exciting cause was a trivial accident...flesh, sinews, and bones fell away in large quantities...there were many deaths [2].

Die erste große Fallsammlung nekrotisierender Fasciitis in der vor-antibiotischen Ära wurde 1871 von Joseph Jones veröffentlicht. Er war als Chirurg in der Armee der Konföderierten während des amerikanischen Bürgerkrieges tätig und dokumentierte er 2642 Fälle von betroffenen SoldatInnen, von denen 46% an der nekrotisierenden Fasciitis/Gasbrand starben. Frank L. Meleny identifizierte im Jahre 1924 als Ursache für die nekrotisierende Weichgewebeeinfektion den Erreger Streptokokkus pyogenes. [1].

## **2.3 Pathophysiologie**

Die Infektion löst eine fulminante inflammatorische Reaktion aus. Dadurch kommt es zu obliterativen Endarteritiden, Thrombosen der cutanen und subcutanen Gefäße, sowie Gewebenekrosen [1].

Die meisten Bakterien vermehren sich in lebensfähigem Gewebe, aber faserige Verbindungen zwischen subcutanem Gewebe und der fascie können die Ausbreitung der Infektion

begrenzen. Durch den Mangel an natürlichen Faseranlagen in größeren Bereichen des Körpers, wie Rumpf oder Extremitäten, wird daher das Fortschreiten der Infektion erleichtert. Der Mechanismus der Ausbreitung beruht auf der Expression von lytischen Enzymen wie z.B. Hyaluronidase, die die Strukturen zersetzt. Durch die unkontrollierte Vermehrung der Bakterien kommt es zu einer angithrombotischen mikrobiellen Invasion und zu einer kolliquativen Gewebsnekrose die sich entlang von Leitstrukturen unter weiterer Thrombosierung ausbreitet. [21].

Zunächst dominiert die horizontale Phase. Dabei erfolgt eine rasche Ausbreitung entlang der Fascie. Die darüber liegende Haut imponiert dabei häufig noch normal. Bei weiterem Fortschreiten entsteht eine Gangrän auch im subcutanen Fettgewebe, in der Dermis und Epidermis. Darauf folgen die Blasenbildung, Ulzerationen und ischämische Nekrosen in der Dermis [21].

Ein Hilfsmittel zur Diagnosestellung ist der so genannte LRINEC Score. Dies steht für Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis. Dieser auf Laborparametern basierende Score kann schon in einem frühen Stadium der Erkrankung, ohne auffällige Klinik, auf eine nekrotisierende Fasciitis hinweisen. Liegt die Summe der Werte über 6, besteht Verdacht auf nekrotisierende Weichteilinfektion, über 8 Liegen, ist das Vorliegen sehr wahrscheinlich erhöht [22].

Tabelle 2: LRINEC Score [22]

Variable, Einheit	Score
C-reaktives Protein, mg/L:	
< 150	0
>= 150	4
Leukozyten, per mm <sup>3</sup>	
< 15	0
15-20	1
> 20	2
Haemoglobin, g/dL	
>13.5	0
11-13.5	1
<11	2
Natrium, mmol/L	
>= 135	0
< 135	2
Kreatinin, $\mu$ mol/L	
<=141	0
> 141	2
Glucose, mmol/L	
<= 10	0
> 10	1

# Gasbrand

## 3.1 Erreger

Der häufigste Erreger des Gasbrandes ist Clostridium perfringens, vom Typ A. Wie bei allen Clostridienarten handelt es sich dabei um grampositive, obligat anaerobe Stäbchen, die Endosporen bilden. Eine untergeordnete Rolle spielen Clostridium novyii, Clostridium septicum sowie Clostridium histolyticum. [23]

Tabelle 3: Clostridium Gattungsmerkmale [23]

Merkmal	Ausprägung
Gramfärbung	Grampositive Stäbchen
Aerob/anaerob	Obligat anaerob
Kohlenhydratverwertung	fermentativ
Sporenbildung	ja
Beweglichkeit	Ja, außer C.perfringens
Katalase	negativ

### 3.1.1 Clostridium perfringens

Dieser Keim ist ubiquitär verbreitet. Man findet seine Sporen praktisch überall. Erde, Staub, Wasser, aber auch der Intestinaltrakt des Menschen (als Standortflora) und anderer Säugetiere, zählen zu seinen Lebensräumen. [23]

#### Epidemiologie:

Infektionen erfolgen meist auf exogenem Weg. Eintrittspforten sind verschmutzte Wunden oder Op-Inzisionen. Aufgrund des hohen Hygienestandards in den westlichen Ländern, ist eine Übertragung im Krankenhaus von Patientin zu Patientin und von Patient zu Patient, bzw. von Wunde zu Wunde sehr selten geworden. So wurden z.B. in Deutschland im Jahre 1997 mit nur 122 Gasbrandfällen das letzte Mal die Clostridien-Inzidenzdaten veröffentlicht [23]

### Aufbau/Histologie:

Mikroskopisch ist *Clostridium perfringens* ein grampositives, kastenförmiges Stäbchen. Drei Viertel der Erreger besitzen eine Polysaccharidkapsel, Im Gegensatz zu anderen Clostridienarten ist die Perfringensgattung mangels Begeißelung nicht beweglich. Clostridien sichern ihr Überleben durch die Bildung von Endosporen. In dieser Form können sie auch bei einem Untergang der Zelle bestehen. Die Endosporen sind gegen Hitze, Austrocknung und Desinfektionsmittel resistent, und benötigen zum Überleben kein anaerobes Milieu. [23]



Abbildung 1: *Clostridium perfringens* (Quelle: <https://www.blendspace.com/lessons/ChnKH9stv7BGWw/clostridium-perfringens>)

### Pathogenese:

Da Clostridien nur unter anaeroben Bedingungen auskeimen, muss ein entsprechendes Milieu vorhanden sein. Ein erhöhtes Potential für eine clostridiale Infektion findet man z.B. bei schlecht durchbluteten und verunreinigten Wunden, in großen Wundhöhlen, oder in der Nähe von Fremdkörpern im Gewebe befinden.

Bevor es zu Auskeimen der Sporen bzw. deren Vermehrung kommen kann, muss das Redoxpotential des Gewebes absinken. Dies geschieht durch Sekretansammlungen, Nekrosen oder Durchblutungsstörungen. *Clostridium perfringens* vom Typ A exprimiert das Alpha Toxin, eine Lecithinase. Das Toxin zerstört die Zellmembranen am Ort der Infektion und in

weiterer Folge im Wirtsorganismus Es resultieren Kolliquationsnekrose und die Gasbildung im Gewebe, Hämolyse, Myonekrose und Funktionsverlust der parenchymatösen Organe sowie sekundäre Nephropathie infolge freiwerdenden Häm- und Myoglobins.

Auch im Intestinaltrakt des Menschen sind *Clostridium perfringens* Stämme als Saprophyten vorhanden, da hier anaerobe Bedingungen vorzufinden sind. Dies alleine führt noch zu keinen Komplikationen. Besitzen die Clostridien allerdings bestimmte Virulenzfaktoren, bei *Clostridium perfringens* das Enterotoxin, kann dies zu einer Schädigung der Darmwand führen. Ein gefürchtetes Geschehen ist der Darmbrand, auch Enteritis necroticans genannt. Hierbei kommt es zu einer schweren nekrotischen Infektion des Jejunums mit meist tödlichem Ausgang. [23]

### **3.2 Symptome**

Bei exogener Infektion beträgt die Inkubationszeit ungefähr zwei Tage. Die ersten klinischen Zeichen sind heftige Schmerzen und Blutdruckabfall. Begleitet werden diese Symptome meist von einer Unruhe der Patientinnen und Patienten. Lokal entstehen Schwellung und die für den Gasbrand typische bräunlich-livide Verfärbung der Haut infolge diffundierenden Myoglobins. Bei Palpation des betroffenen Gewebes ist ein Gasknistern feststellbar. Häufig tritt seröse, manchmal mit Gasblasen durchsetzte, übelriechende Flüssigkeit aus der infizierten Wunde Ursache für den üblen Geruch sind flüchtige Fettsäuren. [23]

### **3.3 Diagnose**

In erster Linie wird die Diagnose Gasbrand klinisch, gestellt. Eine möglichst rasche mikrobiologische Sicherung der Diagnose ist essentiell.

Die effizienteste Methode zur raschen Diagnose ist die Gramfärbung von Sekret im mikroskopischen Präparat, die nur wenige Minuten beansprucht. Das charakteristische Bild der nekrotischen und durch Gasbildung aufgelockerten Muskulatur zeigt sich im histologischen Präparat. Eine weitere Nachweismöglichkeit ist der Nagler-Test. Auf einem eigelbhaltigen Nährboden werden die Keime aus dem Abstrich gezüchtet. Lecithinasebildung wird als Trübung rund um die Bakterienkolonie sichtbar. Die Trübung bleibt aus, bestreicht man einen Teil des Kulturmediums mit einem Antitoxin. In diesem Fall mit einem Antikörper gegen das Alpha-Toxin. Im Vergleich mit anderen Clostridienarten ist *Clostridium perfringens* relativ aerotolerant. Herrschen geeignete Bedingungen, pH 5,5-8, Temperatur 20-

50° Celsius, beträgt die Generationszeit nur 30 Minuten. Kolonien werden nach 8-10-stündiger Kultur sichtbar. [23]

*Tabelle 4: Diagnosekriterien [23]*

Anamnese	Trauma, Wunde, Zeitpunkt der Verletzung
Inspektion	Schwellung, bräunlich-livide Verfärbung, Flüssigkeit (serös, übelriechend)
Palpation	Blasenbildung, Knistern
Klinik	Schmerzen, Blutdruckabfall, Unruhe
Mikrobiologie	Gramfärbung (schnelles Ergebnis), Nagler-Test, Kulturen

### **3.4 Therapie**

Infolge der Dynamik des Infekts darf keine Zeit verloren werden. Besteht die Möglichkeit zur hyperbaren Sauerstofftherapie, so ist diese nach dem Boerema-Schema vorrangig einzusetzen. Ob sie vor oder nach der Nekrektomie angewandt wird, muss je nach Situation eingeschätzt werden.

Im Vordergrund steht die radikale Nekrektomie bis in das gesunde Gewebe. Ist eine hyperbare Therapie verfügbar, reicht die Grenzzonennekrektomie aus. Amputationen sind häufig nicht vermeidbar. Breitbandantibiotica und Penicillin G in hohen Dosen sind erforderlich. [23]

## **4 Fournier Gangrän**

Die Fournier Gangrän ist eine Sonderform der nekrotisierenden Fasciitis. Betroffen sind dabei das äußere Genitale und/oder das Perineum. Von dort ausgehend breitet sich die Fournier Gangrän per continuitatem epifaszial, unter der Ausbildung einer Gangrän, aus. [25]

### **4.1 Medizingeschichte**

Das erste Mal wurde diese Erkrankung 1764 von Baurienne erwähnt, die erste genauere Beschreibung erfolgte aber erst 1883 durch den französischen Venerologen Jean Alfred Fournier der über die fulminante Gangrän im Bereich des Penis und Skrotum bei jungen Männern berichtete. [24]

### **4.2 Epidemiologie**

Es handelt sich um eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von nur 1,6/100000 Einwohner pro Jahr. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen, das Verhältnis beträgt 10:1. [24] Die Mortalitätsrate schwankt von Studie zu Studie. So wurde in der bisher größten Studie, mit insgesamt 1726 Patientinnen und Patienten, eine Mortalitätsrate von 16% angegeben. Eine weitere Studie mit 1680 Patientinnen und Patienten ergab für Männer eine Mortalitätsrate von 7,5% und für Frauen von 12,8% [24].

### **4.3 Ätiopathogenese**

Fast immer liegt eine Mischinfektion von aeroben und anaeroben Keimen vor. Die häufigsten Erreger sind E.coli, Streptokokken Spezies, Staphylokokken, Enterokokken und Bacteroides. Bei länger hospitalisierten PatientInnen, wurden auch MRSA und Candida Stämme isoliert. Die bakterielle Infektion führt zur Thrombose kleiner Gefäße sowie zur Gewebenekrose. Diese wiederum bewirkt infolge niedriger Konzentration von Sauerstoff zu einer Förderung des Wachstums von anaeroben Bakterien. Co-Faktoren sind z.B. diabetische Mikroangiopathie, die den Sauerstoffgehalt im Gewebe weiter reduziert. Aerobier und Anaerobier produzieren eine Reihe von lytischen Enzymen (Kollagenase, Heparinase, Hyaluronidase, Streptokinase und Streptodornase). Aufgrund der beeinträchtigten Aktivität von phagozytierenden Leukozyten in nekrotischem Gewebe wird die Ausbreitung der Bakterien gefördert.. [24]

Tabelle 5: Prädisponierende Faktoren für Fournier Gangrän [24]

<b>Grunderkrankungen</b>
Diabetes Mellitus
Steroidtherapie
Chron. Alkohol Abusus
Höheres Alter
HIV Infektion
Kardiale Probleme
Syst. Lupus erythematodes
Renale Fehlbildungen
Erkrankungen der peripheren Arterien
Maligne Tumore
Chemotherapie
<b>Lokale Pathologien</b>
Urologisch: Harnwegsinfekt
Uretrale Striktueren
Anorectal: Abszess
Dermal: eitriger Infekt
Allergische Reaktion
Traumen und chirurgische Eingriffe
Lokale Pathologien
Urologisch: Harnwegsinfekt

## 4.4 Anatomie/Ausbreitungswege

Die lokale Anatomie am Perineum beeinflusst die Ausbreitungswege der Fournier-Gangrän. Das Perineum besteht aus dem analen und dem urogenitalen Dreieck.

Die coronale Grenze bildet eine gedachte Linie zwischen den beiden Sitzbeinhöckern.

Weitere Begrenzungen:

- anales Dreieck:
  - lateral: Ligamenta Sacrotuberala
  - posterior: Os coccygis
- urogenitales Dreieck:
  - lateral: rami ischiadica
  - anterior: os pubis, Symphyse

Infektionen aus dem analen Dreieck breiten sich entlang der Colles fascia (superficial perineal fascia) aus und schreiten entlang der Dartos Fascie (Tunica Dartos) zum Scrotum und zum Penis fort. Ein weiterer Ausbreitungsweg ist die Scarpa fascie, wodurch die Infektion an die vordere Bauchwand gelangt. Die Colles Fascie ist lateral an den rami pubica und der Fascia lata, sowie posterior am Diaphragma Urogenitale befestigt. Dadurch wird die Ausbreitung in diese Richtung limitiert. Ist die Colles Fascie durchbrochen, schreitet die Infektion in die Fossa ischiorectalis, die Nates und die Oberschenkel fort.

Infektionen aus dem urogenitalen Dreieck können die Buck Fascie infizieren und auf die Colles und Dartos Fascie übergreifen. [30]

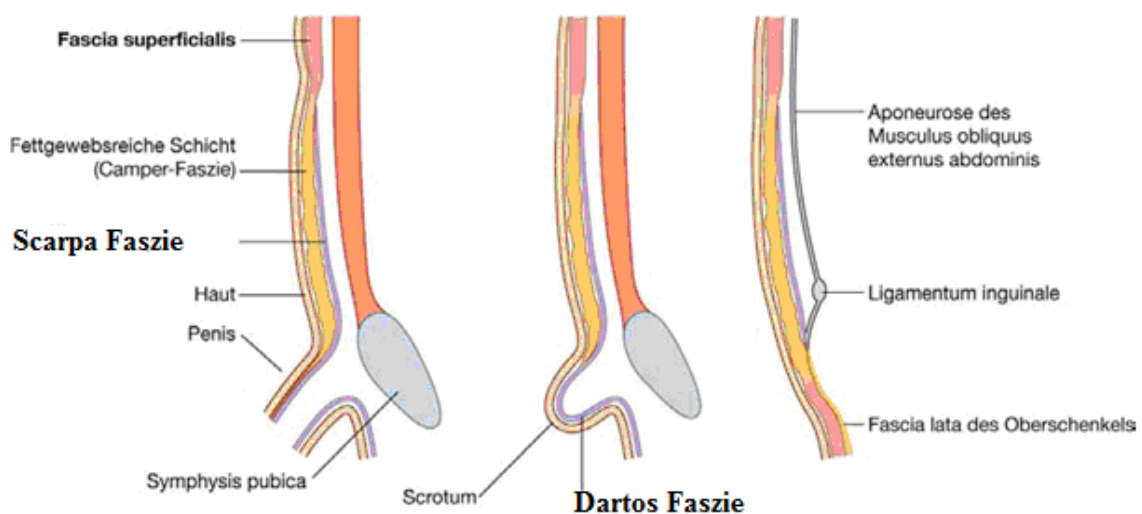


Abbildung 2: Ausbreitungswege/Faszien [36]

## 4.5 Symptome/Klinik

Klassisch ist der rasch progrediente Krankheitsverlauf. Dabei nimmt die lokale Schwellung schnell zu und geht mit starken Schmerzen einher. Zusätzlich verfärbt sich der betroffene Bereich livide. Typisch sind schwarz-grüne Nekrosezonen an der Haut, jauchiges Sekret und häufig aber nicht immer Emphysemknistern bei der Palpation. Systemisch treten Fieber und Sepsis bis hin zum Schock auf. [26]

## 4.6 Diagnose

Anamnese, Inspektion und Palpation des betroffenen Areals führen zur Diagnose. Zum Ausschluss einer anorektalen Ursache ist eine Rektoskopie indiziert. [27,10]. Die Computertomographie ist hilfreich für die Klärung der Tiefenausdehnung Richtung Retroperitoneum und Becken. Die äußerlich sichtbare Ausdehnung ist fast immer deutlich kleiner als die intraoperativ in der Tiefe feststellbare [28 - 30].

## 4.7 Therapie

Am wichtigsten ist die radikale Exzision der betroffenen Gewebsbezirke [27,10]. Die weiteren notwendigen Schritte sind in der Tabelle angeführt:

*Tabelle 6: Therapiemöglichkeiten*

Sofortmaßnahmen	Suprapubische Urinableitung, ggf. Stuhlableitung [26]
intensivmedizinisch	Monitoring, ggf. Beatmung [31]
antibiotisch	Penicillin G, Breitspektrum Cephalosporin der 3. Generation [10,32]
Druckkammer	Hyperbare Sauerstofftherapie [33,34]
Plastische Defektdeckung	Spalthaut, Verschiebeplastik, Lappenplastik [26]

# Teil II

# 1 Material und Methoden

Ziel der Arbeit war es, einen Prognosescore für die Erkrankungen Gasbrand, Fournier Gangrän und nekrotisierende Fasziiitis zu erstellen. Weiters wurde versucht herauszufinden, ob es einen optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Therapie gibt.

Da sich der Prognosescore auf das Outcome bezieht, wurde dieses in drei unterschiedliche Szenarien unterteilt:

a.) Bland entlassen:

Alle Patientinnen und Patienten, die mit vollständig verheilten Wunden, bzw. 100%ig eingeheilten Transplantaten und in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen wurden.

b.) Mit Restpathologie entlassen:

Patientinnen und Patienten, die in ein Rehabilitationszentrum transferiert wurden bzw. bei denen nach der Entlassung noch weitere ambulante Versorgung von Wundflächen erforderlich war.

c.) Exitus:

Patientinnen und Patienten, die an der nekrotisierenden Weichteilerkrankung, bzw. an deren Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes verstarben.

Die Datensätze aller Patientinnen und Patienten die unter der Diagnose „nekrotisierende Weichteilinfektion“ in den letzten 10 Jahren an der klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie behandelt wurden, wurden analysiert.

Aufenthaltsdauer und Outcome wurden mit einer Reihe von Parametern in Korrelation gesetzt (s. Tabelle 7).

*Tabelle 7: Parameter für Prognosescore*

Alter	Diagnose	Keimspektrum	Nebendiagnosen/ Vorerkrankungen
Outcome	Dauer bis Therapiebeginn	Lokalisation	LRINEC- Score
Hämoglobin g/dl	Freies Myoglobin ng/ml	LDH U/l	CK U/l
Laktat mmol/l	Aufenthaltsdauer		

Nur Datensätze, welche diese Kriterien vollständig erfüllten, wurden in die endgültige Auswertung miteinbezogen.

Von initial 180 Datensätzen waren 69 komplett und konnten mittels deskriptiver Statistik und Korrelationsanalyse ausgewertet werden. Für epidemiologische Betrachtungen, die eine geringe Anzahl an Parametern erforderten, konnten 127 Datensätze herangezogen werden.

Erreger bzw. Kombinationen von Erregern wurden in Kategorien zusammengefasst und im Hinblick auf das Outcome evaluiert

Kategorie1: Clostridium perfringens

Kategorie2: Streptokokkenspezies

Kategorie3: Clostridien Mischinfektion

Kategorie4: Streptokokken Mischinfektion

Kategorie5: Mischinfektion ohne Clostridien und Streptokokken

Kategorie6: Escherichia coli

Kategorie7: Bacteroides vulgatus

Kategorie8: Staph aureus

Kategorie9: Proteus mirabilis  
Kategorie10: Clostridium septicum  
Kategorie11: Serratia marcescens  
Kategorie12: Pseudomonas aeruginosa  
Kategorie13: Eggerthella lenta  
Kategorie14: Staphylococcus koag.neg  
Kategorie15: Enterobakter cloacae  
Kategorie16: Pasteurella multocida

Auch für weitere Kriterien wurden Kategorien erstellt, die zur leichtern Lesbarkeit gemeinsam mit den Resultaten beschrieben sind.

## **Statistik**

Für die Analysen und Erstellung der Korrelationen wurde das Programm „Matlab“ verwendet. Neben Verfahren zu numerischen und symbolischen Lösung unterschiedlicher mathematischer Probleme bietet „Matlab“ auch Funktionen zur Datenerfassung, Datenanalyse und Datenauswertung. Dies umfasst natürlich auch elementare statistische Methoden wie die hier verwendete Korrelationsanalyse.

Durch die Korrelationsanalyse wird die Strenge des Zusammenhanges zwischen den einzelnen Variablen dargestellt. Es wird dabei der Grad des linearen Zusammenhangs bestimmt. Um festzuhalten, welchen Einfluss eine Variable auf die andere hat, wird der sogenannte Korrelationskoeffizient ermittelt. Dieser liegt im Intervall von -1 bis + 1. Dadurch wird nicht nur die Stärke des Zusammenhangs angegeben, sondern auch die Richtung. [35]

## **1.2 Resultate**

Die Korrelationskoeffizienten für die untersuchten Parameter sind am Kapitelende tabellarisch aufgelistet.

### **1.2.1 Alter**

Da nekrotisierende Weichteilerkrankungen in der Mehrzahl bei älteren Patientinnen und Patienten auftreten und bei Menschen unter vierzig Jahren selten zu finden sind, wurden erst

ab diesem Alter engere Intervalle gewählt. Die folgenden Kategorien flossen in die Korrelationsanalyse ein.

- Kategorie1: <40a
- Kategorie2: 41-50a
- Kategorie3: 51-60a
- Kategorie4: 61-70a
- Kategorie5: 71-80a
- Kategorie6: >80a

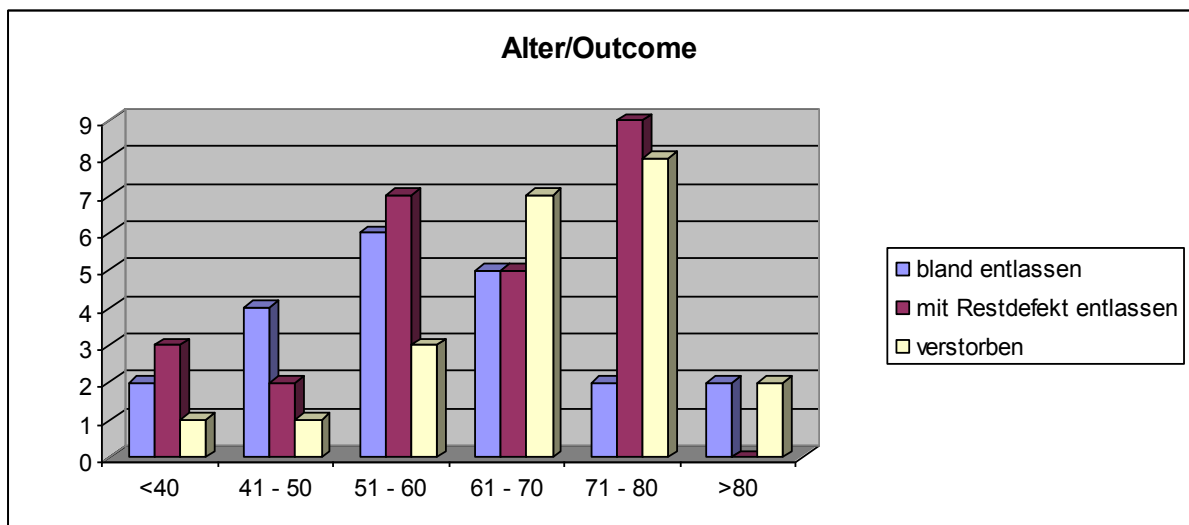


Abbildung 3: Diagramm Alter/Outcome

Das Risiko, an der nekrotisierenden Weichteilerkrankung zu versterben, steigt ab einem Alter über 60 Jahren stark an. Auch die Wahrscheinlichkeit, an einer nekrotisierenden Weichteilinfektion zu erkranken, ist ab einem Alter von 50 Jahren erhöht.

## 1.2.2 Infektionssubtyp und Outcome

Das folgende Blockdiagramm zeigt den Outcome in Bezug auf die drei Subtypen von Infektionen. Die geringste Rate an letalen Ausgängen war bei der Fournier-Gangrän, die höchste beim Gasbrand zu verzeichnen.

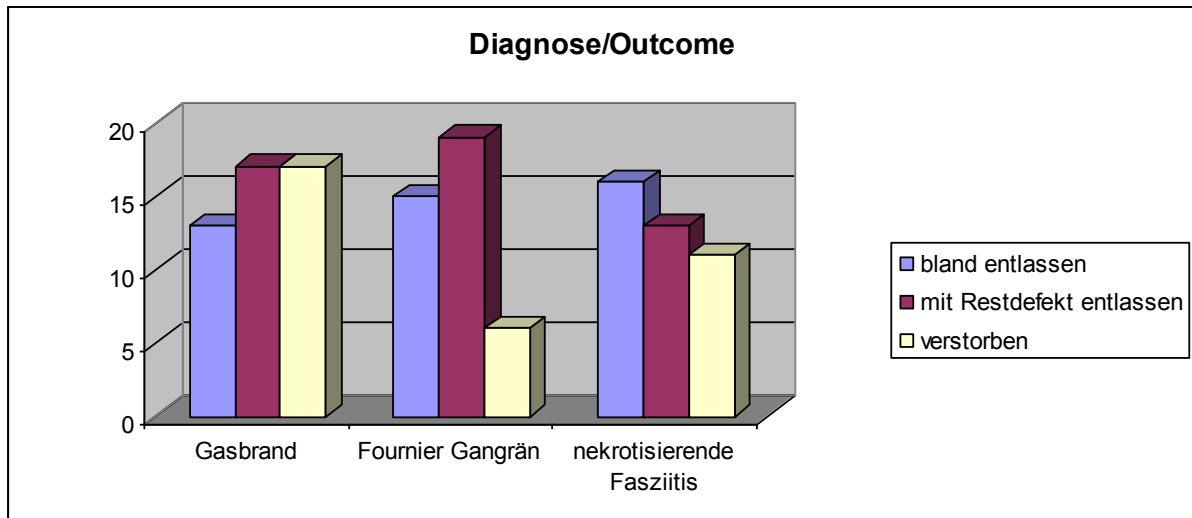


Abbildung 4: Diagramm Diagnose/Outcome

Ein gravierender Unterschied im Outcome ist für die unterschiedlichen nekrotisierenden Wichteilerkrankungen nicht auszumachen. Einzig die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten ist bei der Fournier'schen Gangrän niedriger als bei Gasbrand und nekrotisierender Faszitis.

## 1.2.4 Nebendiagnosen/Vorerkrankungen/Risikofaktoren

Auch die Evaluierung der Risikofaktoren (Adipositas, Diabetes Mellitus, geschwächtes Immunsystem, Alkoholismus und periphere Gefäßerkrankungen) erfolgte auf der Basis einer Kategorisierung.

Es wurden folgende Kategorien erstellt:

- Kategorie1: keine Risikofaktoren
- Kategorie2: 1 Risikofaktor
- Kategorie3: 2 Risikofaktoren

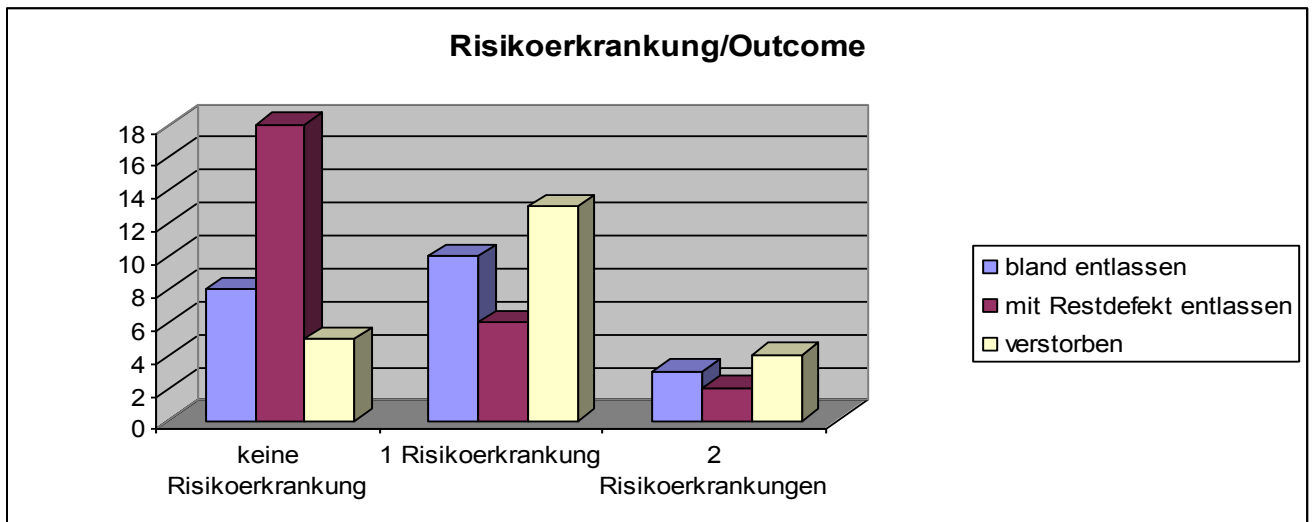


Abbildung 5: Diagramm Risikoerkrankung/Outcome

Patienten und Patientinnen ohne Risikofaktoren wurden häufig mit Restpathologie entlassen bzw. transferiert. Patienten und Patientinnen mit einem Risikofaktor hatten die höchste Rate an Letalität. mit einem Restdefekt nach Hause entlassen werden..

### 1.2.5 Dauer von Symptombeginn bis zum Therapiebeginn:

Es wurde angenommen, dass ein möglichst früher Therapiebeginn mit positivem Outcome korreliert sein könnte. Die Evaluierung erfolgte nach folgenden Kategorien:

Zeitspanne bis zum Therapiebeginn nach Auftreten der ersten Symptome:

- a.) Am selben Tag
- b.) Innerhalb der ersten drei Tage
- c.) 4 - 7 Tage
- d.) 8 - 14 Tage
- e.) > 14 Tage

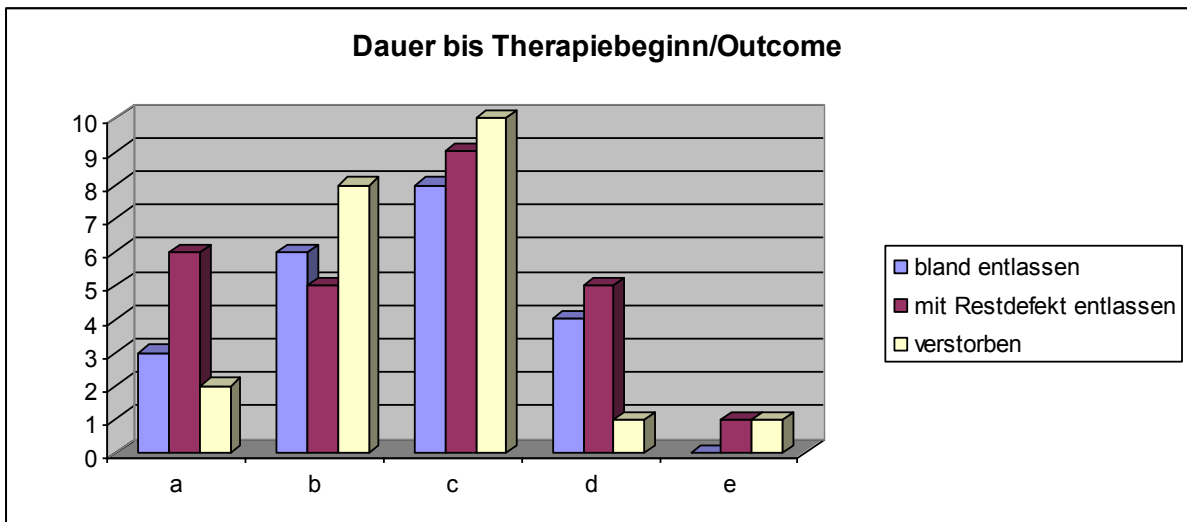


Abbildung 6: Diagramm Dauer bis Therapiebeginn/Outcome

Der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten suchte innerhalb der ersten Woche nach Beginn der ersten Symptome einen Arzt auf. Das Letalitätsrisiko stieg dabei zunächst mit der Anzahl der zugewarteten Tage.

Bei Therapiebeginn nach dem 8. Tag von Symptomen war die Letalität dagegen nur mehr sehr gering.

### 1.2.6 Lokalisation:

Für die Korrelation von Outcome und primärer Lokalisation des Infektes wurden folgende Kategorien erstellt:

US : Unterschenkel

OS: Oberschenkel

LE: Leiste

HÜ: Hüfte

GL: Gluteal

AB: Abdomen

RÜ: Rücken

SC: Scrotum

PE: Penis

OA: Oberarm

UA: Unterarm

OP: Op-Wundinfektion als Ausgangspunkt

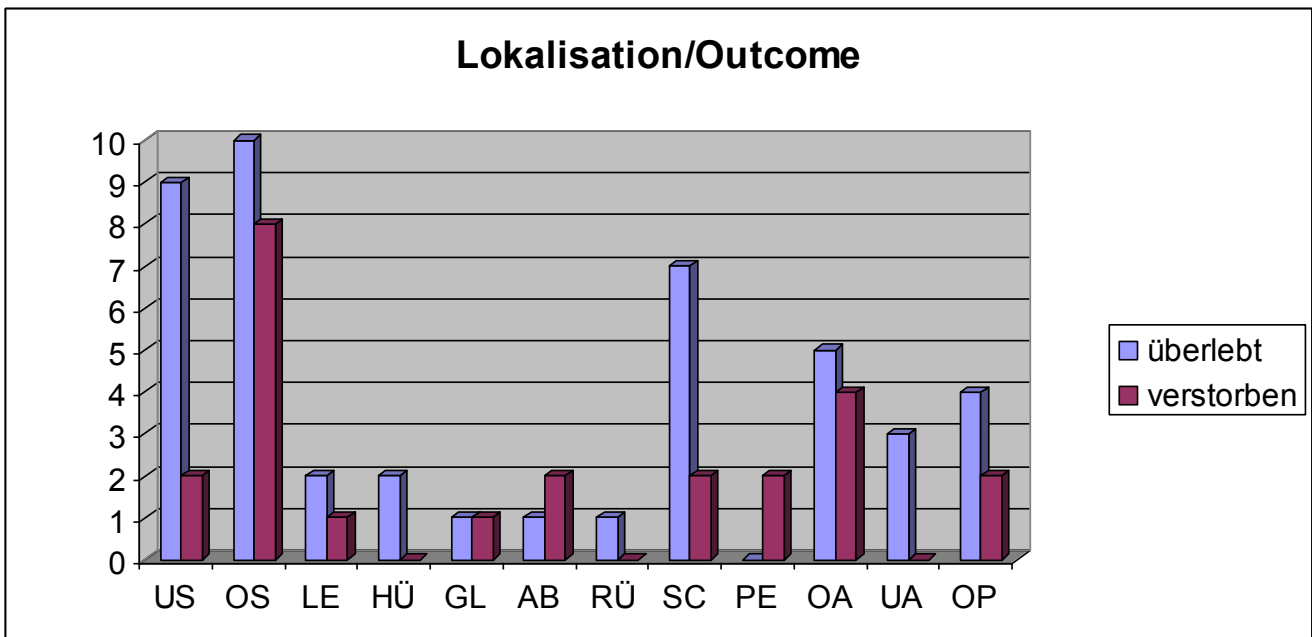


Abbildung 7: Diagramm Lokalisation/Outcome

Die Regionen Oberschenkel und Oberarm weisen nach Absolutzahlen die höchsten Sterblichkeitsraten auf.

## 1.2.7 Aufenthaltsdauer

Folgende Intervalle wurden kategorisiert:

- a.) < 2 Wochen
- b.) 2 Wochen - 4 Wochen
- c.) 1 Monat - 2 Monate
- d.) 2 Monate - 3 Monate
- e.) 3 Monate - 4 Monate

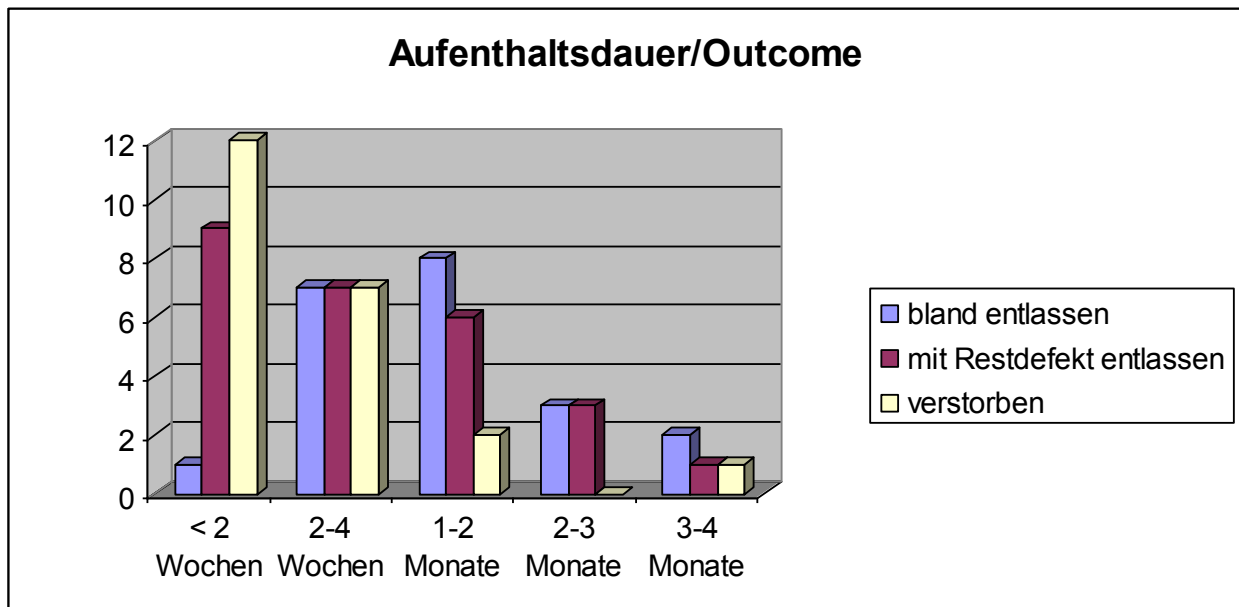


Abbildung 8: Diagramm Aufenthaltsdauer/Outcome

Die höchste Letalität war innerhalb der ersten 2 Wochen zu verzeichnen.

## 1.2.8 Laborwerte

Die Werte des Aufnahmelabors wurden herangezogen.

### 1.2.8.1 LRINEC Score

Durch diesen, aus einer Reihe von Laborparametern generierten Score wird die Wahrscheinlichkeit angegeben, mit der eine nekrotisierende Weichteilerkrankung vorliegt. In der Analyse wurde der LRINEC Score mit dem Outcome korreliert.[22]

- CRP (mg/L)  $\geq 150$ : **4 Punkte**
- Leukozyten ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )
  - $< 15$ : **0 Punkte**
  - 15–25: **1 Punkt**
  - $> 25$ : **2 Punkte**
- Hämoglobin (g/dL)
  - $> 13.5$ : **0 Punkte**
  - 11–13.5: **1 Punkt**
  - $< 11$ : **2 Punkte**
- Natrium (mmol/L)  $< 135$ : **2 Punkte**
- Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )  $> 141$ : **2 Punkte**
- Glucose (mmol/L)  $> 10$ : **1 Punkt**

### Scoring (Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines nekrotisierenden Weichteilinfekts):

- Niedrige Wahrscheinlichkeit: score 5
- Moderate Wahrscheinlichkeit: score 6– 8
- Hohe Wahrscheinlichkeit: score  $> 8$

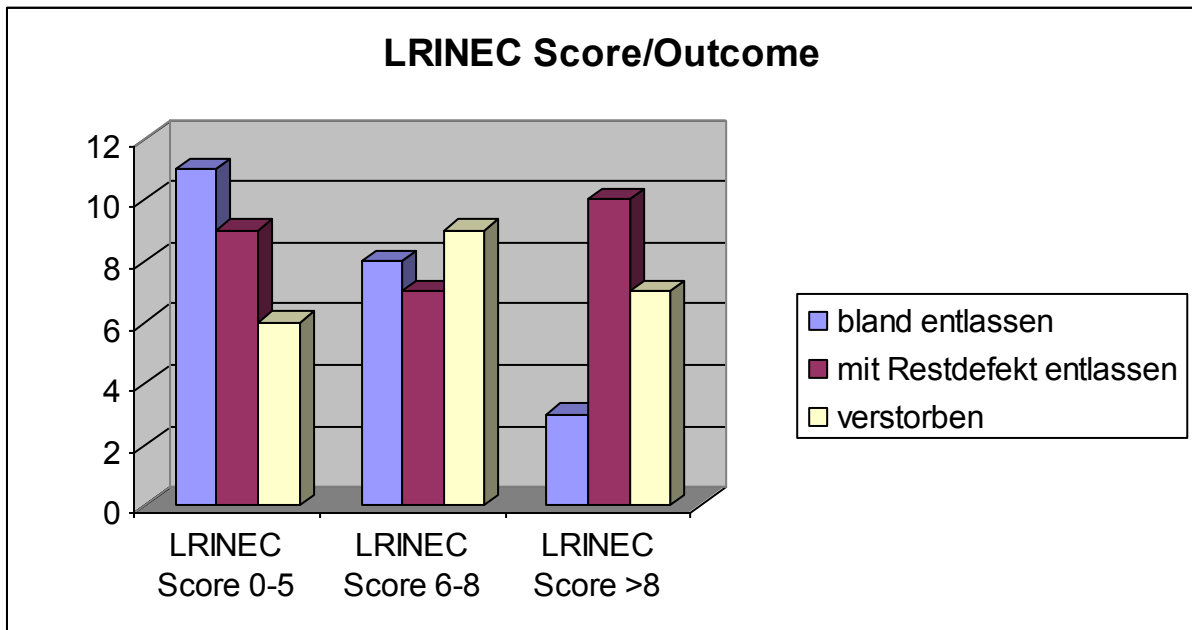


Abbildung 9: Diagramm LRINEC Score/Outcome

Auffallend ist, dass bei LRINEC 6-8, und nicht beim höchsten Scorewert auch die höchste Letalität zu verzeichnen war.

### 1.2.8.2 Hämoglobin

Die Normwerte für Hämoglobin liegen für Männer zwischen 14–18 g/dl und für Frauen zwischen 12–16 g/dl. Leicht subnormale Werte wurden zwischen 8-12 g/dl angenommen, Werte unter 8 g/dl galten als stark außerhalb der Norm.

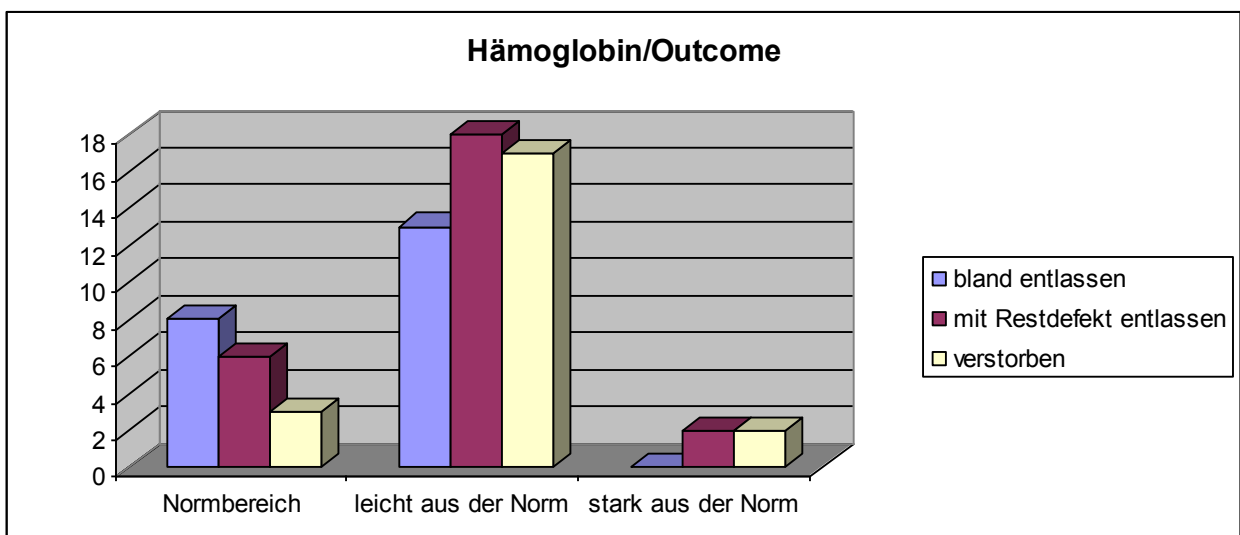


Abbildung 10: Diagramm Hämoglobin/Outcome

Man erkennt in diesem Histogramm deutlich den Zusammenhang, der zwischen dem

Die höchste Mortalität war bei leicht subnormalen Hämoglobiwerten zu verzeichnen. Die höchste Rate an blanden Entlassungen fand sich bei Hämoglobinwerten im Normbereich.

### 1.2.8.3 freies Myoglobin

Für Myoglobin liegen die Normwerte für Männer zwischen 21-98 ng/ml und für Frauen zwischen 19-56 ng/ml. Lag der Wert zwischen 98 bzw. 56 ng/ml und 3000 ng/ml, wurde er als "leicht ausserhalb der Norm" definiert. War der Wert höher als 3000 ng/ml, galt dieser als "stark ausserhalb der Norm".

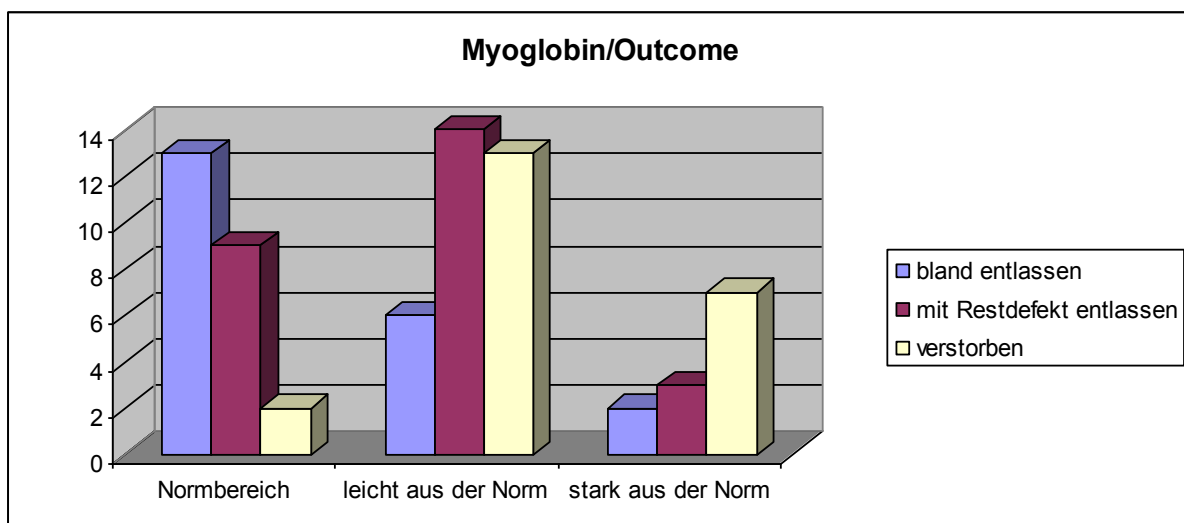


Abbildung 11: Diagramm Myoglobin/Outcome

Ein normaler Myoglobinwert war mit gutem Outcome verbunden. Die relative Letalität stieg mit steigendem Hämoglobinwert an.

### 1.2.8.4 LDH

Der Normalwert für LDH liegt bei Männern zwischen 135-225 U/l und bei Frauen zwischen 135-214 U/l. Werte außerhalb dieses Grenzbereichs wurden mit "außerhalb des Normbereichs" betitelt.

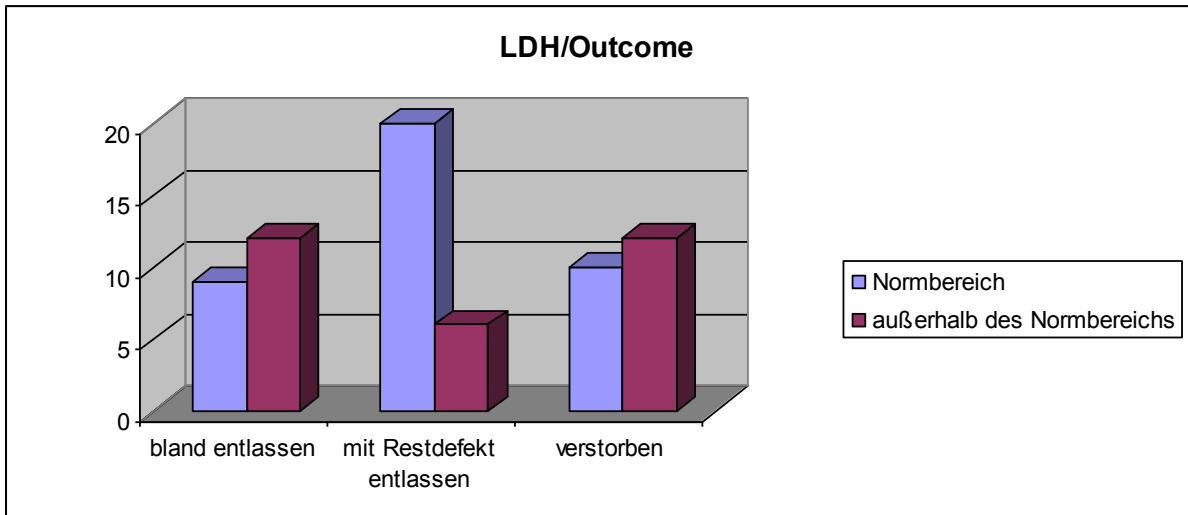
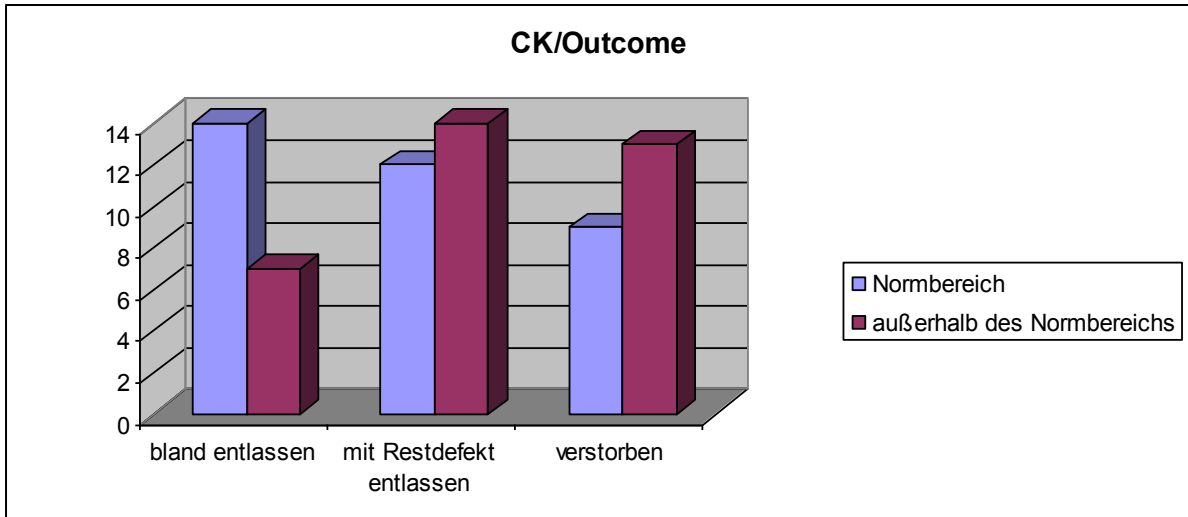


Abbildung 12: Diagramm LDH/Outcome

Eine Korrelation zwischen Outcome und LDH ist nicht erkennbar

### 1.2.8.5 CK

Für Männer liegt der Normbereich unter 170 U/l und für Frauen unter 145 U/l. Erhöhte Werte fielen in die Definition "außerhalb des Normbereichs".



Mit steigender CK war eine steigende Letalität zu beobachten.

### 1.2.8.6 Laktat

Der Normbereich für Männer und Frauen liegt zwischen 0.63-2.44 mmol/l. Erhöhte Werte wurden mit "außerhalb des Normbereichs" bezeichnet.

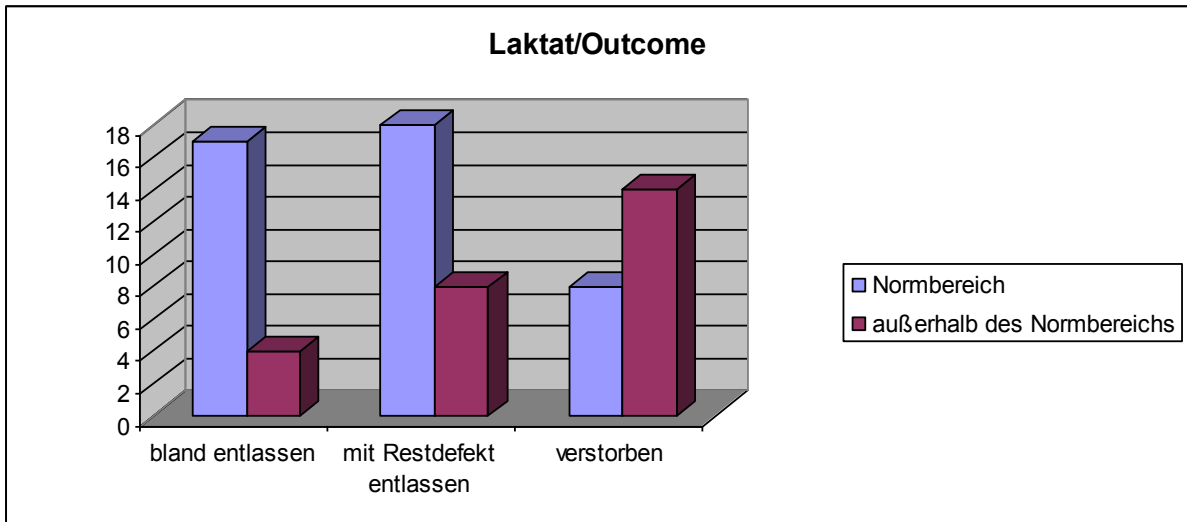


Abbildung 13: Diagramm Laktat/Outcome

Nach dem Myoglobin, wies Laktat die stärkste Korrelation mit dem Outcome auf. Die Letalität stieg mit steigendem Laktat an.

In folgenden Tabellen werden die Korrelationskoeffizienten der relevanten Parameter dargestellt.

Tabelle 8: Korrelationskoeffizient Teil 1

	Alter	Diagnose	Keim	Nebendiagnosen
Alter	1,000000	-0,329877	-0,010697	0,099837
Diagnose	-0,329877	1,000000	0,078975	-0,074585
Keim	-0,010697	0,078975	1,000000	0,078886
Nebendiagnosen	0,099837	-0,074585	0,078886	1,000000
Aufenthaltsdauer	0,032002	0,071206	0,031153	0,026014
Outcome	0,248120	-0,165199	0,061196	0,085671
Dauer bis Therapiebeginn	-0,076428	0,104563	0,241265	0,076613
Lokalisation der Infektion	0,172601	-0,140227	0,145044	0,125719
Labor/LRINEC Score	0,036554	0,217068	0,103786	0,120169
Hämoglobin(frei) g/dl	0,083434	-0,308833	0,067382	0,001716
Myoglobin(frei)ng/ml	0,127397	-0,203637	0,118732	0,039342
LDH U/l	0,002815	0,057597	0,017213	0,294344
CK U/l	-0,020487	-0,002858	0,107008	-0,284981
Laktat mmol/l	0,086395	-0,016694	0,268458	0,080786

Tabelle 9: Korrelationskoeffizient Teil 2

	Aufenthaltsdauer	Outcome	Dauer bis Therapiebeginn	Lokalisation der Infektion
Alter	0,032002	0,248120	-0,076428	0,172601
Diagnose	0,071206	-0,165199	0,104563	-0,140227
Keim	0,031153	0,061196	0,241265	0,145044
Nebendiagnosen	0,026014	0,085671	0,076613	0,125719
Aufenthaltsdauer	1,000000	-0,414665	-0,073476	-0,060442
Outcome	-0,414665	1,000000	-0,011062	0,027745
Dauer bis Therapiebeginn	-0,073476	-0,011062	1,000000	-0,062817
Lokalisation der Infektion	-0,060442	0,027745	-0,062817	1,000000
Labor/LRINEC Score	0,276114	0,159125	0,166172	0,062792
Hämoglobin(frei) g/dl	-0,279031	0,254561	0,218912	-0,002276
Myoglobin(frei)ng/ml	0,091205	0,423614	-0,055155	0,072572
LDH U/l	0,306063	-0,016104	-0,123292	0,248382
CK U/l	0,134511	0,202970	0,054935	0,045939
Laktat mmol/l	-0,045847	0,364638	0,034749	0,110675

Tabelle 10: Korrelationskoeffizient Teil 3

	LRINEC Score	Hämoglobin (frei) g/dl	Myoglobin (frei)ng/ml	LDH U/l	CK U/l	Laktat mmol/l
Alter	0,036554	0,083434	0,127397	0,002815	-0,020487	0,086395
Diagnose	0,217068	-0,308833	-0,203637	0,057597	-0,002858	-0,016694
Keim	0,103786	0,067382	0,118732	0,017213	0,107008	0,268458
Nebendiagnosen	0,120169	0,001716	0,039342	0,294344	-0,284981	0,080786
Aufenthaltsdauer	0,276114	-0,279031	0,091205	0,306063	0,134511	-0,045847
Outcome	0,159125	0,254561	0,423614	-0,016104	0,202970	0,364638
Dauer bis Therapiebeginn	0,166172	0,218912	-0,055155	-0,123292	0,054935	0,034749
Lokalisation der Infektion	0,062792	-0,002276	0,072572	0,248382	0,045939	0,110675
Labor/LRINEC Score	1,000000	0,008455	0,185403	0,170117	0,246266	0,349122
Hämoglobin(frei) g/dl	0,008455	1,000000	0,029468	-0,188762	-0,043791	-0,063531
Myoglobin(frei)ng/ml	0,185403	0,029468	1,000000	0,259272	0,568581	0,534177
LDH U/l	0,170117	-0,188762	0,259272	1,000000	0,096695	0,222960
CK U/l	0,246266	-0,043791	0,568581	0,096695	1,000000	0,333198
Laktat mmol/l	0,349122	-0,063531	0,534177	0,222960	0,333198	1,000000

Den stärksten Zusammenhang mit dem Outcome weist das freie Myoglobin auf (Korrelationskoeffizient:0,423614). Je höher das freie Myoglobin, desto schlechter das Outcome.

Weitere Werte mit Korrelation zu negativem Outcome sind Laktat (Korrelationskoeffizient 0,364638), Hämoglobin (Korrelationskoeffizient 0,254561), Alter (Korrelationskoeffizient 0,248120). und die Aufenthaltsdauer mit dem Korrelationskoeffizient -0,414665.

Zwischen der Aufenthaltsdauer und dem Outcome besteht eine negative Korrelation (Korrelationskoeffizient: -0,414665).

CK (Korrelationskoeffizient 0,202970) und LRINEC Score (Korrelationskoeffizient 0,159125) korrelieren weniger stark mit dem Outcome.

Der Korrelationskoeffizient zwischen Erkrankungsdauer vor Therapiebeginn und Outcome ist sehr niedrig (0,011062).

Diagnose, Art des Keims, Nebendiagnosen, Aufenthaltsdauer, Lokalisation der Infektion und LDH zeigen ebenfalls sehr niedrige Korrelationskoeffizienten.

## 2.2 Erstellung des Prognosescores

Die am stärksten korrelierenden Parameter wurden herangezogen, und entsprechend ihres Korrelationskoeffizienten gewichtet:

1. Myoglobin
2. Laktat
3. Hämoglobin
4. Alter
5. CK

Mit folgender Berechnungsmethode wurde eine größtmögliche Trefferquote für das Outcome erzielt.

$$X=[\text{data}(:,6),\text{data}(:,1)+\text{data}(:,10)+ 2*\text{data}(:,11)+\text{data}(:,13)+ 2*\text{data}(:,14)]$$

In diesem Modell steht  $\text{data}(:,6)$  für das Outcome, dass sich aus dem Alter,  $\text{data}(:,1)$ , + Hämoglobin,  $\text{data}(:,10)$ , + Myoglobin,  $2*\text{data}(:,11)$ , + Ck ,  $\text{data}(:,13)$ , + Laktat,  $2*\text{data}(:,14)$ , zusammensetzt. Myoglobin und Laktat wurden aufgrund des stärkeren Korrelationskoeffizienten mit dem Wert zwei multipliziert, um die Gewichtung zu gewährleisten. Die Zahlen in Klammer stehen für die Reihenfolge der Variablen in der Matrix für die Korrelationskoeffizienten.

Dadurch ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Summe dieser Variablen und dem Outcome mit dem Korrelationskoeffizienten 0,517659 feststellen. Dies entspricht einem weit stärkeren Zusammenhang, als es ein Parameter alleine hat.

Des Weiteren wurde durch dieses Modell jedem Outcome ein Wert zugeordnet. Das folgende Blockdiagramm zeigt die Verteilung des Outcomes in Bezug auf den Punktescore.

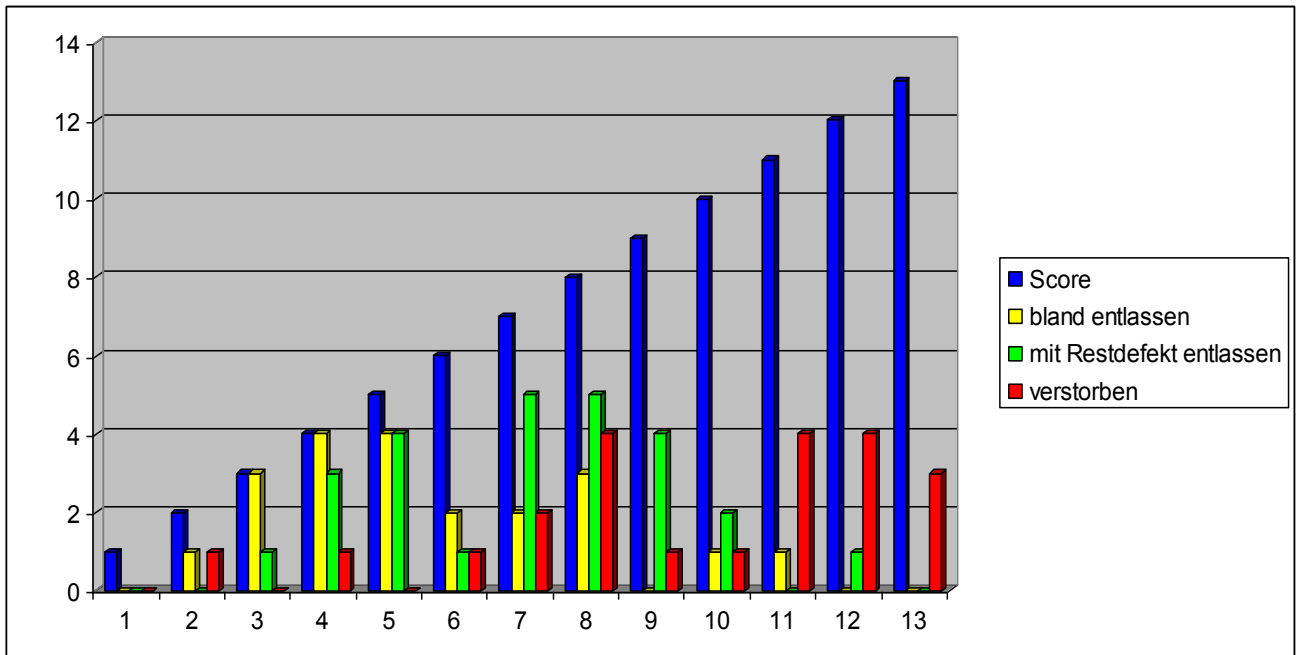


Abbildung 14: Diagramm Outcome/Score

Ein hoher Score geht mit einer hohen Sterblichkeitsrate einher. Bei niedrigen Werten verstarben Patientinnen und Patienten nur in seltenen Fällen. Erst ab einem mittleren Wert von 8 Punkten, steigt die Wahrscheinlichkeit, die nekrotisierenden Weiteilinfektion nicht zu überleben, an.

## 2.3 Prognosescore

Tabelle 11: Prognosescore:

Parameter	Score						
	0	1	2	3	4	5	6
<i>Myoglobin</i>	m: 21-98 w: 19-56	m: 99 - 3000 w: 57 - 3000	>3000	Den Score mit 2 multiplizieren			
<i>Laktat</i>	0,63 - 2,44	> 2,44	Den Score mit 2 multiplizieren				
<i>Hämoglobin</i>	m: 14 -18 w: 12- 16	m: 8 - 13 w: 6 - 11	m: < 8 w: < 6				
<i>CK</i>	m: < 170 w: < 145	m: > 170 w: > 145					
<i>Alter</i>		<40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	> 80
<i>Punkte</i>	1 - 6		7 - 9		10 - 13		

### **2.3.1 Prognose**

#### 1 - 6: Gut

Blaue Abheilung ist sehr wahrscheinlich, letales Outcome sehr selten.

#### 7 - 9: Mittelmäßig

Entlassung mit Restdefekt nach Hause oder Entlassung in ein Rehabilitationszentrum ist wahrscheinlich. Das Risiko eines letalen Ausgangs steigt.

#### 10 - 13: Schlecht

Die Entlassung mit Restdefekt nach Hause oder die Entlassung in ein Rehabilitationszentrum ist sehr wahrscheinlich. Das Letalitätsrisiko steigt weiter an und ist ab einem Score von 11 stark erhöht.

## **3 Diskussion**

Die Erstellung eines Prognosescores und – in diesem Zusammenhang - auch die Klärung der Frage, ob früher Therapiebeginn eine prognostische Bedeutung hat, waren die zentralen Foci dieser Arbeit. Limitierender Faktor war die Gesamtzahl der Patienten und Patientinnen, da trotz eines großen Ausgangskollektivs nur in 69 Fällen der komplette, für die Auswertung relevante Datensatz vorhanden war. Negative und positive Korrelationen ergaben sich dennoch für eine Reihe von Parametern.

Die Erkrankungsdauer vor Behandlungsbeginn hat einen klaren Einfluss auf die Prognose: Beginnt die Behandlung schon am Tag, an dem die ersten Symptome auftreten, ist die Wahrscheinlichkeit für ein positives Outcome am höchsten. Allerdings suchte im untersuchten Kollektiv nur ein kleiner Teil der Betroffenen sofort einen Arzt oder Ärztin auf, weshalb der Korrelationskoeffizient für diesen Parameter gering ist. In einem größeren Kollektiv wäre vermutlich mit einer besseren Korrelation zu rechnen. Da infolge der Schmerzen, die mit nekrotisierenden Weichteilinfektionen einhergehen, viele Patientinnen und Patienten NSAR zu sich nehmen, und so die Erkrankung verschleppen, ist die in der Literatur berichtete, möglicherweise negative Auswirkung von NSAR auf nekrotisierende Weichteilinfekte auch unter diesem Aspekt zu sehen (2).

Das Risiko eines letalen Ausgangs steigt innerhalb der ersten Woche mit der Zahl der zwischen Symptombeginn und Therapie liegenden Tage. Danach ist kein Anstieg mehr zu verzeichnen. Offenbar liegen dabei Erkrankungen unterschiedlicher Dynamik vor. Überlebt eine Patientinnen oder Patient ohne adäquate Therapie die erste Erkrankungswoche, ist vermutlich davon auszugehen, dass der Prozess kein foudroyanter ist (3).

Die Korrelation der Aufenthaltsdauer mit dem Outcome spiegelt die Erkrankungsdynamik wider: Der Letalitätsgipfel liegt innerhalb der ersten beiden Wochen. Patientinnen und Patienten, die die akute Erkrankungsphase überleben, haben auch eine bessere Prognose (5).

Die schlechteste Prognose im Hinblick auf Lokalisation wiesen die stammnahen Infekte an den Extremitäten, sowie an der Leiste, glutäal und abdominell gelegene Prozesse auf. Bei diesen Lokalisationen ist im Fall von weiterem zentralem Fortschreiten aus anatomischen Gründen früher oder später kein Spielraum mehr gegeben, was die häufig letalen Verläufe erklärt (7,9).

Der LRINEC Score, ein auf Laborparametern basierendes Punktesystem[22], ist als Hilfsmittel für die Diagnosestellung konzipiert. In dieser Arbeit wurde auch versucht, eine Korrelation mit der Prognose zu erstellen. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen Wahrscheinlichkeitsscore für das Vorliegen eines nekrotisierenden Weichteilinfekts auch dann, wenn ein solcher vorlag, ein geringes Letalitätsrisiko hatten. Umgekehrt war für Patientinnen und Patienten mit einem hohen LRINEC Score das Letalitätsrisiko höher, und die Wahrscheinlichkeit, mit blander Situation entlassen zu werden war gering.

Auf der Basis der am besten mit dem Outcome korrelierenden Parameter konnte ein Prognosescore erstellt werden, der am untersuchten Kollektiv eine gute Aussage zur Letalität und zur Qualität des Status bei der Entlassung erlaubt. Dennoch muss die Validität dieses Scores prospektiv an einem großen Kollektiv geprüft werden, bevor endgültige Aussagen zu dessen klinischer Einsatzmöglichkeit getroffen werden können.

## Literaturverzeichnis

1. Martinschek, A., et al. (2012). "Prognostic aspects, survival rate, and predisposing risk factors in patients with Fournier's gangrene and necrotizing soft tissue infections: evaluation of clinical outcome of 55 patients." Urol Int **89**(2): 173-179.
2. Hakkarainen, T. W., et al. (2014). "Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes." Curr Probl Surg **51**(8): 344-362.
3. Mishra, S. P., et al. (2013). "Necrotizing Soft Tissue Infections: Surgeon's Prospective." Int J Inflamm **2013**: 609628.
4. H. H. Phan and C. S. Cocanour, "Necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit," CriticalCareMedicine, vol. 38, supplement 9, pp. S460–S468, 2010.
5. J. S. Ustin and M. A. Malangoni, "Necrotizing soft-tissue infections," Critical CareMedicine, vol.39, no.9, pp. 2156–2162, 2011.
6. D. A. Anaya and E. P. Dellinger, "Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management," Clinical Infectious Diseases, vol. 44, no. 5, pp.705–710,2007.
7. C.R.McHenry, J. J. Piotrowski, D. Petrinic et al., "Determinantsof mortality for necrotizing soft-tissue infections," Annals of Surgery, vol.221, no. 5, pp.558–565,1995.
8. S. T. Lille, T. T. Sato, L. H. Engrav, H. Foy, and G. J. Jurkovich, "Necrotizing soft tissue infections: obstacles in diagnosis," Journal of the American College of Surgeons, vol.182, no. 1, pp.7–11, 1996.
9. B. D. Bilton, G.B.Zibari, R. W. McMillan, D.F.Aultman, G.Dunn, and J.C.McDonald, "Aggressive surgicalmanagement of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study," American Surgeon, vol. 64, no. 5, pp. 397–401, 1998.

10. N. Eke, "Fournier's gangrene: a review of 1726 cases," *British Journal of Surgery*, vol.87, no.6, pp. 718–728, 2000.
11. W. S. Huang, S. C. Hsieh, C. S. Hsieh, J. Y. Schoung, and T. Huang, "Use of vacuum-assisted wound closure to manage limb wounds in patients suffering from acute necrotizing fasciitis," *Asian Journal of Surgery*, vol.29, no.3, pp. 135–139, 2006.
12. M. S. Firstenberg, E. Abel, D. Blais et al., "The use of extracorporeal membrane oxygenation in severe necrotizing soft tissue infections complicated by septic shock," *American Surgeon*, vol.76, no. 11, pp.1287–1289, 2010.
13. N. Jallali, S. Withey, and P. E. Butler, "Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis," *American Journal of Surgery*, vol.189, no. 4, pp.462–466, 2005.
14. D. Kaye, "Effect of hyperbaric oxygen on Clostridia in vitro and in vivo," *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, vol.124, no. 2, pp.360–366, 1967.
15. Tscheliessnigg, Uranüs, Pierer. *Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie*, p 317 ff; 9.9 Hyperbare Medizin und Hyperbare Chirurgie
16. Boerema I et al. Observations during operation on deeply cyanotic young children breathing oxygen at three atmospheres absolute. *Pediatric Surgery* 1962;52:796-799. (Boerema1)
17. Brummelkamp WH et al. Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching the tissues with oxygen under high atmospheric pressure. *Surgery* 1961;49:299-302.
18. Boerema I et al. Life without blood (a study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood). *Journal of Cardiovascular Surgery* 1960;1:133-146. (Boerema2)

19. Clarke D. History of hyperbaric medicine. In: Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy, 1<sup>st</sup>ed. Neuman T, Thom S eds, Saunders, Philadelphia 2008:3-23.
20. M. M. Alejandria, M. A. Lansang, L. F. Dans, and J. B. Mantaring, "Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock," Cochrane Database of Systematic Reviews, no.1, Article ID CD001090, 2002.
21. Cheung, J. P., Fung, B., Tang, W. M., Ip, W. Y. (2009) A review of necrotising fasciitis in the extremities; Journal: Hong Kong Med Journal, Volume 15, Page 44-52
22. Mallikarjuna M. N., Vijayakumar A., Patil V. S., Shivswamy, B. S. (2012) Fournier's Gangrene: Current Practices, ISNR Surg
23. S. Suerbaum, H. Hahn, G.D. Burchard, S.H.E. Kaufmann, T.F. Schulz (2012) "Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie", 7. Auflage, Seite 324-327
24. Sroczynski M. et al. (2013) A complex approach to the treatment of Fournier's gangrene, Adv Clin Exp Med Seite 131-5
25. Hautmann R (2010), Urologie 4. Auflage
26. Ries I, Blaudszin J, Baumann M, Tauber R (2001) passagere Kolostomie zur Therapieoptimierung bei Fournier Gangrän. Urologe (B) 41/6:580-584
27. Benizri E, Fabiani P, Miglioni G et al. (1996) Gangrene of the perineum. Urology 47: 935-939
28. Sherman J, Solliday M, Paraiso E, Beder J, Mydlo JH (1998) Early CT findings of Fournier's gangrene in a healthy male. Clin. Imaging 22:425-427
29. Teichmann W, Wakkar R, Possin U (1997) Die Fournier'sche Gangrän. Langenbecks Arch Chiv, Suppl. 114: 502-507

30. Levenson, R. B., Singh, A. K., Novelline, R. A. (2008) Fournier gangrene: role of imaging; Journal: Radiographics, Volume 28, Seite: 519-528
31. Zielmann S, Thies K, Sydow M, Brinck U et al. (1994) Foudroyane E. coli Sepsis bei Fournier'scher Gangrän. Der Anästhesist 43: 121-125
32. Baars A (1999) Die Fournier'sche Gangrän. Inauguraldissertation München
33. Him M (1993) Hyperbaric oxygen in the treatment of gas gangrene and perineal necrotizing fasciitis. A clinical and experimental study. Eur. J. Surg. Suppl. 570:1-36
34. Hollabough RSJr, Dmochovski RR, Hickerson WL, Cox CE (1998) Fournier's gangrene: therapeutic impact of Hyperbaric oxygen
35. Bleymüller, J.IGehlert, G.IGülicher, H., Statistik für Wirtschaftswissenschaftler, 8. Aufl., München 1992. Böcker, F., Korrelationskoeffizienten, in: WiSt, 7. Jg. (1978), S. 379ff.
36. Drake et al., Gray's Anatomie für Studenten (2007) S.409