

Diplomarbeit

**EFFEKT HYPERBARER OXYGENATION AUF DIE
CHRONISCHE OSTEOMYELITIS**

Eine retrospektive Analyse

eingereicht von

Sebastian Wartner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbarer Chirurgie

in freundlicher Zusammenarbeit mit der

Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie

unter Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner

FA Dr. Florian Amerstorfer

Graz, am 10.06.2020

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 10.06.2020

Sebastian Wartner eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich einen besonderen Dank an meine Familie richten, deren Unterstützung ein verlässliches Fundament in meiner gesamten Ausbildung war. Dies lieferte stets Ansporn und Motivation den eingeschlagenen Weg auch durchzuziehen, sowie Begonnenes zu beenden.

Ein weiterer Dank gilt Frau Univ. Prof. Dr. Freyja-Maria Smolle-Jüttner, deren höchst interessantes Seminar zum Thema „HBO“ der Stein des Anstoßes für diese Arbeit war. Ihre wertschätzende, freundliche und hilfsbereite Art und Weise – besonders denke ich hier an viele konstruktive Gespräche, sowie die stete Bereitschaft zur Beantwortung etwaiger Fragen – stellten eine wesentliche Basis für das Gelingen dieser Arbeit dar.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Josef Smolle bedanken, durch dessen Zutun eine gewissenhafte und präzise statistische Auswertung des gesammelten Datenmaterials ermöglicht und folglich eine entsprechende Aussagekraft der Ergebnisse gewährleistet wurde.

Ein großer Dank gilt auch Herrn FA Dr. Florian Amerstorfer, dessen Motivation und freundschaftlicher Umgang eine enorme Unterstützung darstellten. Sein wissenschaftlich-objektiver, aber auch kritischer Zugang ermöglichte es diese Materie von unterschiedlichen Blickwinkeln zu betrachten. Dies war essentiell für eine strukturierte Herangehensweise an diese Thematik und gleichzeitig Inspiration in der Lösung bestimmter Frage- bzw. Problemstellungen.

Zu guter Letzt möchte ich auch Frau Mag. Dr. Huberta Klemen und ihrem Druckkammer-Team danken. Der humorvolle, familiäre und unkomplizierte Umgang, sowie die stete Hilfsbereitschaft und einzigartige fachliche Kompetenz stellten eine unglaubliche Bereicherung dar.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die chronisch-refraktäre Osteomyelitis stellt eine große therapeutische Herausforderung dar. Funktionseinbußen, Fistelbildung und Schmerzen führen, bei ansonsten geringer systemischer Entzündungsreaktion, zu starken Beeinträchtigungen. In der Regel wird diese Erkrankung chirurgisch (Debridement, Totraummanagement, etc.) und antibiotisch therapiert. Kommt es damit zu keiner Ausheilung, stellt die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) eine zusätzliche, nebenwirkungsarme Option dar. Das Hauptziel dieser Studie ist der Nachweis positiver Auswirkungen einer adjuvanten HBOT auf PatientInnen mit chronisch-refraktärer Osteomyelitis.

Methoden: In diese retrospektive Studie wurden 121 Personen mit chronisch-refraktärer Osteomyelitis und absolvierter HBOT inkludiert. Ob es unmittelbar nach dem HBOT-Ende objektiv (ObB) und subjektiv (SubB) zu einer Besserung der Beschwerden gekommen war, erhob man anhand der vorliegenden Daten. Nach einer anschließenden Follow-up-Phase, wurde die Klinik am Ende des Follow-up mit jener vor HBOT-Beginn verglichen (ZÄ gesamt). Nach Auswertung der einzelnen Outcome-Parameter (SubB, ObB, ZÄ gesamt), wurden diese in Abhängigkeit des Therapieregimes analysiert. Somit konnte das Outcome zwischen den einzelnen Therapiegruppen verglichen werden. Analog dazu untersuchte man auch den Einfluss anderer Faktoren (Risikoprofil, Ätiologie, etc.) auf das Outcome.

Ergebnisse: Eine Besserung des Beschwerdebilds war objektiv in 70 % (n = 40) und subjektiv in 91,5 % (n = 71) der Fälle zu erheben. Über den gesamten Beobachtungszeitraum (\bar{x} = ca. 3 Jahre) zeigte sich die Klinik in 78,7 % (n = 61) deutlich gebessert. Bei 20 % des Gesamtkollektivs (n = 121) kam es zum Abbruch der HBOT. Nebenwirkungen traten nur in 3,31 % (n = 121) auf. Im Verlauf der HBOT zeigte sich eine signifikante Senkung der CRP-Werte (p = 0,028) und Leukozytenzahl (p = 0,007). Faktoren, wie ein unterschiedliches Therapieregime, Risikoprofil oder die Ätiologie der Osteomyelitis, beeinflussten das Outcome nicht signifikant.

Schlussfolgerung: Die Resultate dieser Studie bestätigen die positiven Effekte einer adjuvanten HBOT bei PatientInnen mit chronisch-refraktärer Osteomyelitis. Untermauert wird dies durch den signifikanten Rückgang der Entzündungsparameter und dem Outcome, das im Einklang zur aktuellen Literatur steht. Diese Ergebnisse geben Anlass diesbezüglich weitere Untersuchungen durchzuführen, wobei zukünftige Studien in einem multizentrisch, randomisierten Setting inklusive einer Kontrollgruppe stattfinden sollten.

Schlüsselwörter: Hyperbare Oxygenierung, chronische Osteomyelitis, Debridement, antibiotische Therapie

Abstract

Background: The chronic-refractory osteomyelitis is a challenging disease concerning treatment. The systemic inflammatory response manifests in a mild course, however, with development of fistula, acute or chronic pain and loss of function it leads to a negative impact on quality of life. Osteomyelitis is treated by surgery and antibiotic therapy. If standard therapy fails, adjuvant hyperbaric oxygen therapy (HBOT) may be an opportunity with few side effects. This clinical trial wants to outline the positive effects of an adjuvant HBOT in the treatment of chronic-refractory osteomyelitis.

Methods: In this retrospective study 121 patients with chronic-refractory osteomyelitis and finished HBOT were included. It was examined, if the medical condition had improved objectively and subjectively right after completed HBOT. After a follow-up phase medical condition at the end of the observation period was compared to the condition prior HBOT. The outcome-parameters objective medical improvement, subjective improvement and overall improvement were analyzed separately. Afterwards these parameters were analyzed depending on the treatment regime. This way the outcome between the different treatment groups can be compared. The same procedure was used to investigate if other factors (e.g. risk profile, etiology) may have an influence on the outcome.

Results: The medical condition of the patients objectively improved in 70 % (n = 40) and subjectively in 91.5 % (n = 71). The disease improved in 78.7 % (n = 61) over the whole observation period (\bar{x} = 3 years). In 20 % (n = 121) there was a HBOT-break-off. Side effects were noticed in 3.31 % (n = 121). A significant reduction of CRP (p = 0,028) and leukocyte count (p = 0,007) could be shown during HBOT. Other factors, like different therapy regimes, risk profiles or etiology of the osteomyelitis, did not influence therapy outcome significantly.

Conclusion: The results of this trial confirm the positive effects of adjuvant HBOT on patients with chronic-refractory osteomyelitis. The significant decrease of inflammation parameters and the outcome, which is in accordance with current literature, support this thesis. Nonetheless, further investigation is needed. Future studies should be carried out in a randomized, multicentric setting with control groups.

Keywords: hyperbaric oxygenation, chronic osteomyelitis, debridement, antibiotic therapy

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	IV
Zusammenfassung	V
Abstract.....	VI
Inhaltsverzeichnis	VII
Glossar und Abkürzungen	X
Abbildungsverzeichnis	XII
Tabellenverzeichnis.....	XIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Grundlagen der Hyperbaren Oxygenation.....	1
1.1.1 Definition der HBO	1
1.1.2 Von den Anfängen zur modernen hyperbaren Medizin	1
1.1.3 Grundlagen zur Physik und Physiologie des Sauerstoffs	3
1.1.3.1 Definition der Atmosphäre.....	3
1.1.3.2 Wichtige physikalische Gesetze.....	3
1.1.3.3 Die Sauerstoffkaskade – Der Weg des Sauerstoffs im Körper	4
1.1.3.4 Sauerstoffbindungskurve und Einflussfaktoren	5
1.1.4 Effekte der HBO auf den menschlichen Organismus.....	6
1.1.4.1 Wirkungsweisen der HBO auf das kardiovaskuläre System.....	6
1.1.4.2 Wirkungsweisen der HBO auf korpuskuläre Blutbestandteile	7
1.1.4.3 Pulmonale Auswirkungen	8
1.1.4.4 Beeinflussung des Nervensystems und der Blut-Hirn-Schranke	8
1.1.4.5 Spezifische Auswirkungen auf Knochen- und Weichteilgewebe	8
1.1.5 Wirkung auf Bakterien und Antibiotikasynergismus	10
1.1.6 Nebenwirkungen und Komplikationen.....	11
1.1.6.1 Komplikationen verursacht durch die Druckveränderung im Rahmen der HBO	11
1.1.6.2 Nebenwirkungen durch Sauerstoff bzw. Sauerstofftoxizität.....	11
1.1.7 Indikationen und Kontraindikationen der HBO	13
1.2 Osteomyelitis	14
1.2.1 Definition und Terminus Osteitis	14
1.2.2 Ätiologie und Einteilung	14
1.2.2.1 Endogene vs. exogene Osteomyelitis.....	15
1.2.2.2 Einteilung der Osteomyelitis nach dem zeitlichen Verlauf.....	15

1.2.2.3	Unspezifische vs. spezifische Osteomyelitis.....	16
1.2.3	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	16
1.2.4	Erreger und Pathogenese	17
1.2.5	Klassifikation der Osteomyelitis nach Cierny und Mader.....	18
1.2.6	Diagnostik der chronischen Osteomyelitis	20
1.2.6.1	Symptomatik und klinische Präsentation	20
1.2.6.2	Labormedizinische Aspekte	21
1.2.6.3	Bildgebende Verfahren	21
1.2.6.4	Histopathologie, Mikrobiologische Tests und Keimnachweis.....	22
1.2.7	Therapeutische Maßnahmen.....	23
1.2.7.1	Konservative Maßnahmen.....	23
1.2.7.2	Chirurgische bzw. operative Maßnahmen.....	25
1.2.7.3	Unterstützende Therapiemaßnahmen – Osteomyelitis und HBO	28
2	Material und Methoden.....	30
2.1	Fragestellung, Analyseverfahren und Ethikvotum	30
2.2	Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
2.3	Zielgrößen und erhobene Daten.....	31
2.4	Durchführung der Studie	33
2.4.1	Ablauf der HBO-Therapie	33
2.4.2	Follow-up nach beendeter HBO-Therapie	35
2.4.3	Chirurgie-spezifische Datenerhebung und Therapieregime	36
2.4.4	Zustandsentwicklung über den gesamten Beobachtungszeitraum	36
2.5	Vorgehensweisen in der Erhebung und Auswertung spezieller Zielgrößen.....	37
2.5.1	Laborparameter (CRP und Leukozytenanzahl)	37
2.5.2	Intervall zwischen Diagnosezeitpunkt und HBOT-Beginn.....	37
2.5.3	Fragestellungen bzgl. Risikofaktoren und Ätiologie.....	38
2.5.4	Diagnostik und Cierny-Mader-Klassifikation	38
2.5.5	Vorgehensweisen in der Erhebung des Keimspektrums	39
2.5.6	Antimikrobielle Substanzen	39
2.6	Statistische Auswertung.....	40
3	Ergebnisse – Resultate	41
3.1	Epidemiologische Daten der Studienpopulation	41
3.2	Ergebnisse HBO-spezifischer Daten	41
3.2.1	Setting, Wartezeit und Nebenwirkungen.....	41

3.2.2	Objektivierbare klinische Zustandsänderungen und subjektives Befinden nach absolvierter HBOT	42
3.2.3	Dynamik der Laborparameter	42
3.3	Ergebnisse Chirurgie-spezifischer Daten	43
3.3.1	Zustandsentwicklung nach beendeter HBOT (Follow-up 2).....	43
3.3.2	Operative Daten und Therapieregimegruppen	44
3.4	Klinische Gesamtentwicklung unter Berücksichtigung des Therapieregimes	46
3.5	Resultate allgemeiner Nebenzielgrößen	47
3.5.1	Analysen hinsichtlich der erhobenen Risikofaktoren.....	47
3.5.2	Ursächliche Ereignisse für die Entstehung der Osteomyelitis.....	48
3.5.3	Lokalisationsspektrum der Osteomyelitis im Patientenkollektiv	48
3.5.4	Diagnostische Methoden (Bildgebung und Histopathologie)	49
3.5.5	Analyse des Keimspektrums	50
3.5.6	Antimikrobielle Substanzen	50
4	Diskussion.....	52
4.1	Ergebnisanalyse und Vergleich mit der aktuellen Literatur	52
4.2	Qualitätsbeurteilung und limitierende Faktoren	54
4.3	Ethische Aspekte	55
4.4	Anregungen und Ausblick	55
4.5	Conclusio	56
5	Literaturverzeichnis	57

Glossar und Abkürzungen

%	Prozent
Abb.	Abbildung
ATA	absolute Atmosphäre
atm	Atmosphäre
BMI	body mass index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	cirka
chron.	chronisch
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DNS	Desoxyribonukleinsäure (= DNA)
DVT	Digitale Volumentomographie
etc.	et cetera
exkl.	exklusive
HBO	Hyperbare Oxygenation
HBOT	Hyperbare Oxygenationstherapie
HNO	Hals-Nasen-Ohren
i.v.	intravenös
inkl.	inklusive
K	Henry-Konstante
Kap.	Kapitel
LKH	Landeskrankenhaus
LOF	Loss-of-Follow-up
MIC	Minimale Hemmkonzentration
min	Minute
mind.	mindestens
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl des Patientenkollektivs

N/m²	Newton pro Quadratmeter
NBO	Nicht bakterielle Osteomyelitiden
O₂	Sauerstoff
ObB	Objektive Beschwerdebildbesserung
OP	Operation
Pa	Pascal
paO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCR	Polymerase Chain Reaction (= Polymerase-Ketten-Reaktion)
PDLLA	Poly (D,L-Lactide)
P_{Gas}	Partialdruck eines Gases
P_{Ges}	Gesamtdruck
phys.	physikalisch
PMMA	Polymethylmetaacrylat
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
pvO₂	venöser Sauerstoffpartialdruck
ROS	Reaktive Oxygen Species (= freie Sauerstoffradikale)
RTX	Strahlentherapie
SubB	Subjektive Beschwerdebildbesserung
Tab.	Tabelle
TCOM	transkutanes Sauerstoffmonitoring
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
UHMS	Undersea and Hyperbaric Medical Society
v.a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vol%	Volumenprozent
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZÄ gesamt	Zustandsänderung gesamt
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 - Cunninghams Steel Ball Hospital aus (7) mit Erlaubnis von Springer.....	2
Abb. 2 - Die Sauerstoffkaskade modifiziert nach (4, 13)	5
Abb. 3 – O ₂ -Bindungskurve und allosterische Modulation modifiziert nach (13)	5
Abb. 4 - Sauerstoffaufnahme ins Serum unter HBO modifiziert nach (4).....	6
Abb. 5 - Mechanismus der Sauerstofftoxizität modifiziert nach (1).....	12
Abb. 6 – Einteilung der Osteomyelitis modifiziert nach (43).....	14
Abb. 7 - Entstehung der chronischen Osteomyelitis aus (50) mit Erlaubnis von The Lancet	18
Abb. 8 – Infektlokalisation nach Cierny: a) Typ I: intramedulläre Osteitis; b) Typ II: oberflächliche Osteitis; c) Typ III: lokale Osteitis; d) Typ IV: diffuse Osteitis aus (38) mit Erlaubnis von Thieme.....	19
Abb. 9 - Kontrastmittel-MRT mit metaphysärem Markraumabszess rechts aus (38) mit Erlaubnis von Thieme.....	22
Abb. 10 - Therapiemaßnahmen allgemein (38,45,51,63)	23
Abb. 11 - Altersverteilung der Studienpopulation	41
Abb. 12 – Klinische Zustandsentwicklung nach HBOT-Ende (Follow-up 2).....	43
Abb. 13 - Aufschlüsselung der Operationsverfahren von Operation 1 bis 6	45
Abb. 14 - Gesamtentwicklung des Zustandes nach Therapiegruppen	46
Abb. 15 - Detailaufschlüsselung Risikofaktoren	47
Abb. 16 - Risikofaktorgruppen	47
Abb. 17 - Aufschlüsselung bildgebende Diagnostik und Histologie	49
Abb. 18 – Aufschlüsselung nach Keimgruppen inkl. und exkl. der Abstrichbefunde.....	50

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 - Druckeinheiten modifiziert nach (10)	3
Tab. 2 - HBO-Effekte auf das Knochen- und Weichteilgewebe (1,22,23,26,27).....	9
Tab. 3 - HBO-Indikationen gemäß des Komitee-Berichts der UHMS (36), sowie absolute und relative Kontraindikationen nach (4).....	13
Tab. 4 - Lokale und Systemische Risikofaktoren (42)	16
Tab. 5 - Beispiele für sogenannte Wirtsfaktoren modifiziert nach (64)	19
Tab. 6 – Klassifikation der Osteomyelitis (38,48,63,64).....	20
Tab. 7 - Operationsindikationen (akute und chronische Osteomyelitis) (38).....	27
Tab. 8 – Daten Übersicht I.....	32
Tab. 9 - Daten Übersicht II	33
Tab. 10 - Lokalisationen der Osteomyelitis im erhobenen Patientenkollektiv	49
Tab. 11 - Antibiotika Übersicht	51

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Hyperbaren Oxygenation

1.1.1 Definition der HBO

Als hyperbare Oxygenation wird eine medizinische Therapiemethode bezeichnet, bei der eine Person in einer Überdruckkammer 100% Sauerstoff ventiliert, während diese gleichzeitig einem Umgebungsdruck ausgesetzt ist, der über jenem des Meeresniveaus liegt. Der Umgebungsdruck wiederum liegt über Meeresniveau, wenn er einen Wert von einer absoluten Atmosphäre (= 1 ATA) übersteigt (1–3).

Die Verabreichung des reinen Sauerstoffs erfolgt entweder durch aktives Einatmen oder über einen Respirator. Wie Dominik Maurer erläutert, darf weder eine Applikation von 100% Sauerstoff bei normalen Umgebungsdruckverhältnissen, noch eine lokale Anwendung von Sauerstoff in einer Überdruckkammer als HBOT bezeichnet werden (1).

1.1.2 Von den Anfängen zur modernen hyperbaren Medizin

Ursprung und Entwicklung der hyperbaren Medizin sind eng mit der Entwicklung des Tauchens und der Tauchmedizin verknüpft (4). Als Geburtsstunde der hyperbaren Medizin wird der Bau des von Henshaw 1662 entwickelten Domiciliums, einer Überdruckkammer gefüllt mit Umgebungsluft, bezeichnet. In diesem Domicilium konnten verschiedenste klimatische Bedingungen und Druckverhältnisse erzeugt werden. Henshaw vertrat die Ansicht, dass eine Therapie in seiner Druckkammer u.a. positive Auswirkungen auf die Verdauung, Atmung und Schleimlösung hätte. Die meisten dieser scheinbaren Therapieeffekte wurden jedoch im Laufe der Zeit widerlegt (4–6).

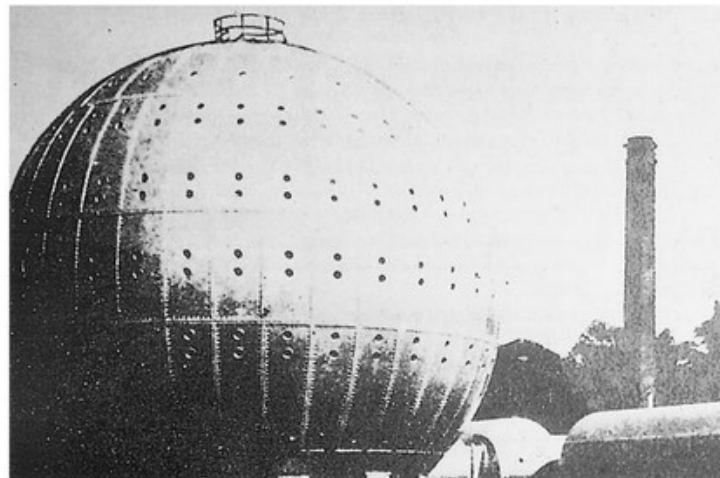
Mit dieser Entdeckung gilt es zwei Richtungen der hyperbaren Medizin zu unterscheiden, die beide maßgeblichen Einfluss auf die Entwicklung der modernen hyperbaren Medizin hatten:

- Hyperbare Lufttherapie = Überdrucktherapie mit reiner Luft
- Hyperbare Sauerstofftherapie = Überdrucktherapie mit reinem Sauerstoff (4)

1878 beschrieb Paul Bert mit der Entdeckung der Neurotoxizität des Sauerstoffs den Auslöser für die damit verbundenen epileptischen Anfälle (= Paul-Bert-Effekt). Der Brite Lorrain Smith erkannte 1889 u.a. die pulmonale Toxizität von 100 % Sauerstoff (1,4–6). Sechs Jahre später belegte Haldane experimentell den therapeutischen Nutzen der Anwendung hyperbaren Sauerstoffs bei Vergiftungen mit Kohlenmonoxid (1,4).

Am Beginn des 20. Jahrhunderts erkannte Orville J. Cunningham, dass PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen in großen Höhen wesentlich mehr Symptomatik präsentierten als auf Meeresniveau. Selbiges Phänomen beobachtete Cunningham auch bei PatientInnen mit der Spanischen Grippe. Er schloss daraus, dass dieser Effekt durch die verschiedenen Luftdruckniveaus in den unterschiedlichen Höhen bedingt sein musste. Cunningham nutzte diese Erkenntnisse und versuchte damit zahlreiche Krankheiten zu behandeln. Den Höhepunkt seiner wissenschaftlichen Karriere erreichte er 1928 mit der Errichtung des Steel Ball Hospitals in Cleveland (1,4,5,7).

Abb. 1 - Cunninghams Steel Ball Hospital aus (7) mit Erlaubnis von Springer



Als Behnke und Shaw im Jahr 1937 nachweisen konnten, dass PatientInnen mit einer Dekompressionserkrankung von der Atmung reinen Sauerstoffs während der Rekompensation in einer hyperbaren Kammer profitierten, war das Zeitalter der hyperbaren Medizin eingeläutet (1,4,6).

Als sogenannter Vater der modernen hyperbaren Medizin wird der niederländische Chirurg Ite Boerema bezeichnet. Boerema wies durch Versuche an Schweinen nach, dass mithilfe der HBO der Prozentsatz des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoffs so weit angehoben werden kann, um eine ausreichende Oxygenierung des Körpers auch ohne Hämoglobin zu gewährleisten. Diese Forschungsergebnisse führten damals zu einer regelrechten Revolution der Herzchirurgie. (1,5,8). Einen weiteren Meilenstein in der Medizin setzte Boerema einige Jahre später durch die Entdeckung der bakteriziden Wirkung des Sauerstoffs auf Anaerobier. Mit dieser Erkenntnis war es möglich eine Infektion mit Clostridium perfringens, („Gasbrand“) äußerst effektiv zu behandeln und die Mortalitäts- und Morbiditätsrate dieser dramatischen Erkrankung signifikant zu senken (1).

In den folgenden Jahrzehnten wurden weitere Wirkungen der HBO nachgewiesen und so kam die hyperbare Oxygenation bei immer mehr ischämisch bzw. bakteriell bedingten Erkrankungen wie dem Herzinfarkt, ischämischen Insult, plötzlichen Hörverlust und der Osteomyelitis zum Einsatz (1).

1.1.3 Grundlagen zur Physik und Physiologie des Sauerstoffs

1.1.3.1 Definition der Atmosphäre

Die Luft der Erdatmosphäre ist ein Gasgemisch. Jede einzelne Komponente dieses Gemisches übt in einer gasgefüllten Umgebung von allen Seiten Druck auf ein Objekt aus (4). Auf Meeresniveau befindet man sich – vereinfacht ausgedrückt – am Grund eines großen, mit Luft gefüllten Raumes. Der auf Meeresniveau wirkende Druck der Luft auf den Körper entsteht durch das Gewicht der Gasmoleküle der Erdatmosphäre. Dieser Druck ist gleich hoch wie jener, den eine 760 mm hohe Quecksilbersäule ausübt. Umgerechnet in die Maßeinheit Pascal beträgt der atmosphärische Druck auf Meeresniveau 101.325 Pascal (rund 100 kPa) und wird bei Wahl der Maßeinheit „physikalische Atmosphäre“ als eine Atmosphäre (= 1 atm) definiert. Aufgrund der allseitigen Wirkung des Luftdrucks wird uns dieser gewaltige Druck nicht bewusst (9,10).

Tab. 1 - Druckeinheiten modifiziert nach (10)

Einheit	Abkürzung	Definition	Umrechnung
1 Pascal	1 Pa	1 N/m ²	-
1 Toricelli	1 Torr	1 mmHg	133,32 Pa
1 phys. Atmosphäre	1 atm	760 Torr (= 760 mmHg)	101 325 Pa

1.1.3.2 Wichtige physikalische Gesetze

Dalton postulierte in seinem Partialdruckgesetz, dass sich der Gesamtdruck eines Gasgemisches (= P_{Ges}) aus der Summe der Partialdrücke (= Teildrücke) der einzelnen Gase (= P_{Gas}) zusammensetzt. Da der Gesamtdruck der Luft auf Meeresniveau 760 mmHg und der Sauerstoffanteil ca. 21% beträgt, ergibt sich ein Sauerstoffpartialdruck auf Meereshöhe von ca. 159,6 mmHg (1,4).

$$P_{\text{Ges}} = P_{\text{Gas1}} + P_{\text{Gas2}} + P_{\text{Gas3}} + \dots \text{ (Partialdruckgesetz von Dalton) (1)}$$

Neben dem Partialdruckprinzip von Dalton sind zwei weitere physikalische Gesetze für die HBO von essentieller Bedeutung:

Zentraler Aspekt der HBO ist die Erhöhung des Anteils an physikalisch gelöstem Sauerstoff im Plasma. Gase gehen in Abhängigkeit von Temperatur und Druck in Flüssigkeiten in Lösung. Bei konstanter Temperatur verhalten sich der Druck eines Gases und die Konzentration des gelösten Gases in einer Flüssigkeit ($= C_{\text{Gas/Fl.}}$) direkt proportional (Henry-Dalton'sches Gesetz) (1,11):

$$C_{\text{Gas/Fl.}} = K \times P_{\text{Gas}} \text{ (Henry-Dalton'sches Gesetz; } K = \text{Henry-Konstante) (1)}$$

Je höher der Partialdruck eines Gases bei gleichbleibender Temperatur, umso höher ist die Konzentration der in der Flüssigkeit gelösten Gasmenge bzw. umso mehr Gas geht in einer Flüssigkeit in Lösung (1,11)

Das dritte physikalische Gesetz, auf dem das Prinzip der HBO basiert, ist das Boyle-Mariotte'sche Gesetz. Es besagt, dass sich bei konstanten Temperaturverhältnissen der Druck ($= p$) proportional zum Kehrwert des Volumens ($= V$) verhält. Wird der Druck auf eine bestimmte Gasmenge um das Doppelte erhöht, halbiert sich dadurch das Volumen der Gasmenge (1,12).

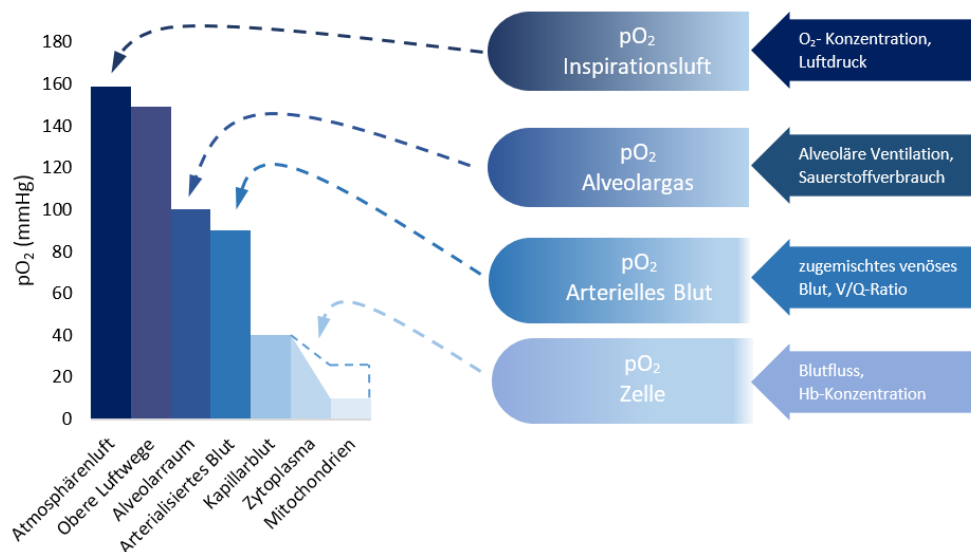
$$p \times V = \text{konstant (Boyle-Mariotte'sches Gesetz) (1,12)}$$

1.1.3.3 Die Sauerstoffkaskade – Der Weg des Sauerstoffs im Körper

Die eingeatmete Luft strömt über die luftleitenden Atemwege (Konduktionszone) in die sogenannte Respirationszone mit den Alveolen. Hier erfolgt, aufgrund des Ausgleichs der Partialdruckgradienten von CO_2 und O_2 zwischen Alveolarluft und pulmonalarteriellen Blut, der Gasaustausch (13). Danach kommt es durch die Verteilung des Sauerstoffs im Blut und die Sauerstoffextraktion im Gewebe zu einem sukzessiven Absinken des Sauerstoffpartialdrucks Richtung Peripherie. Dieser Prozess wird als Sauerstoffkaskade bezeichnet (siehe Abb. 2) (4,13).

Im Blut wird der Sauerstoff auf zwei verschiedene Arten in die Peripherie transportiert. Gemäß dem Gesetz von Henry wäre es eigentlich am einfachsten den Sauerstoff physikalisch gelöst im Blut zu transportieren. Dies ist aber aufgrund der geringen Blutlöslichkeit des Sauerstoffs nicht möglich. Deshalb werden unter atmosphärischem Druck knapp 97 % chemisch, mittels dem Sauerstofftransporter Hämoglobin und die restlichen 3% in physikalisch gelöster Form transportiert (4,13).

Abb. 2 - Die Sauerstoffkaskade modifiziert nach (4, 13)

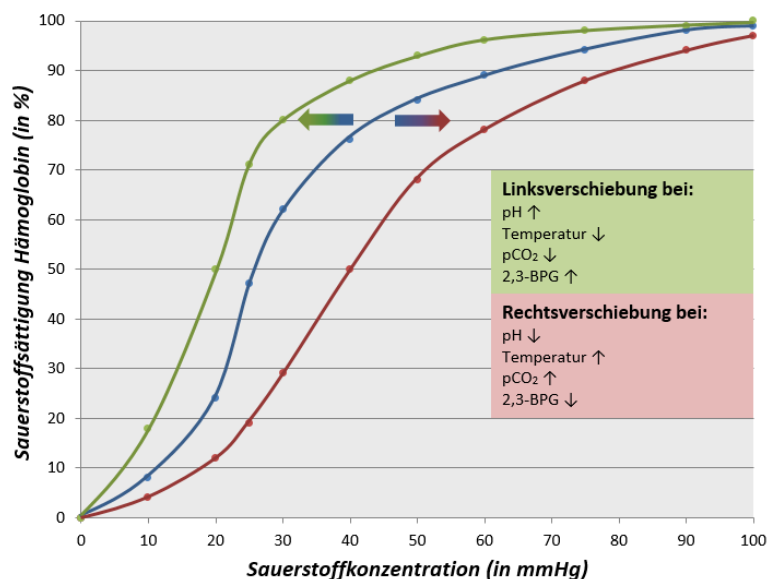


1.1.3.4 Sauerstoffbindungskurve und Einflussfaktoren

Wird ein Sauerstoffmolekül an Hämoglobin gebunden, kommt es durch die Steigerung der Affinität zu einer vermehrten Empfänglichkeit des Hämoglobins für die Aufnahme weiterer Sauerstoffmoleküle. Dieser Prozess wird auch als kooperativer Effekt bezeichnet und bewirkt einerseits eine verbesserte Sauerstoffaufnahme in der Lunge, andererseits eine erleichterte Sauerstoffabgabe in der Peripherie. Graphisch dargestellt (Abb. 3) ergibt sich daraus der sigmoidale Verlauf der Sauerstoffbindungskurve (13).

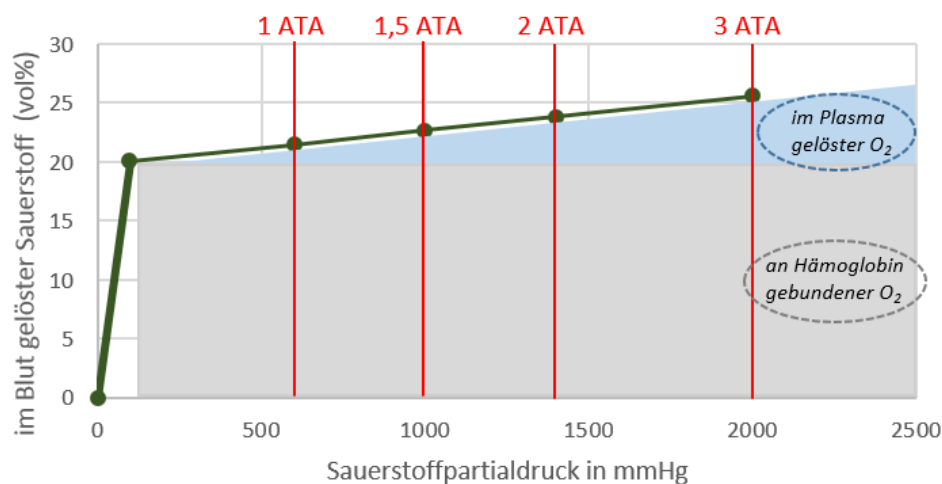
Faktoren, wie pH- und Temperaturschwankungen oder eine Veränderung der CO₂-Konzentration im Blut, beeinflussen die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und führen so zu einer Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve (allosterische Modulation, Abb. 3). Die sigmoidale Kurvenform wird dadurch jedoch nicht verändert (13).

Abb. 3 – O₂-Bindungskurve und allosterische Modulation modifiziert nach (13)



100 % Sauerstoffsättigung bedeutet also eine vollständige Ausschöpfung der Sauerstoffbindungskapazität des Hämoglobins von ca. 20 vol%. Ab diesem Punkt kann eine Steigerung des im Blut transportierten O₂ nur mehr über eine Erhöhung des physikalisch gelösten Anteils erfolgen. Gemäß dem Gesetz von Henry ist es unter hyperbaren Bedingungen möglich die Menge des physikalisch gelösten O₂ gegenüber ca. 2,09 vol% bei hundertprozentiger Sauerstoffatmung unter normobaren Bedingungen auf 6,8 vol% bei einem Maximaldruck von 3 ATA zu erhöhen (1,14). Addiert man diesen Wert zu den durch das Hämoglobin transportierten 20 vol%, so ergibt sich ein arterieller Gesamtsauerstoffgehalt von 26,8 vol% bei einem Druck von 3 ATA. Berücksichtigt man zusätzlich, dass im Gewebe nur ca. 6 vol% an Sauerstoff abgegeben werden, beträgt der Sauerstoffgehalt postkapillär ca. 20 vol% und befindet sich auf etwa demselben Level wie jener im arteriellen System des Blutes unter normobaren Bedingungen (1).

Abb. 4 - Sauerstoffaufnahme ins Serum unter HBO modifiziert nach (4)



1.1.4 Effekte der HBO auf den menschlichen Organismus

Die biochemischen und pharmakologischen Aspekte der HBO sind komplex und greifen in verschiedenste Systeme ein. Vor allem die pharmakologische Komponente der HBO ist bei der Bekämpfung von Infektionen, wie der Osteomyelitis, essentiell (1,15).

1.1.4.1 Wirkungsweisen der HBO auf das kardiovaskuläre System

Als Folge des erhöhten Sauerstoffpartialdrucks im Blut entsteht reflektorische Vasokonstriktion, durch die sich der Körper zu einem gewissen Maß vor potentiell negativen Auswirkungen der Hyperoxygenation schützt. Diese reflektorische Gefäßverengung führt, über einen Anstieg des total peripheren Widerstandes, zu einer Abnahme des Blutflusses. Das Ausmaß der Vasokonstriktion und folglich auch die Blutflussreduktion sind abhängig vom pO₂ im jeweiligen Gewebe (1,4,16,17).

Dementsprechend ist z.B. die Abnahme des Blutflusses im hepato-splenären Bereich wesentlich geringer als zerebral, da durch Zumischung des Blutes aus dem Pfortaderkreislauf ein wesentlich niedriger Sauerstoffpartialdruck als im Gehirn herrscht (1,4).

Die Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes bedingt auch ein Absinken des hydrostatischen Kapillardrucks. Aufgrund der daraus gesteigerten Reabsorption von Flüssigkeit ins Gewebe, resultiert eine antiödematöse Wirkung. Diese vasokonstriktionsbedingten Effekte sind jedoch nur in vital-funktionellem Gewebe vorzufinden und nicht in ischämisch-hypoxischen Arealen (= inverser steal Effekt) (1).

Außerdem steigert die HBO in hypoxischen Wundbereichen die VEGF-Synthese und führt so zur Vermehrung von Fibroblasten und einer erhöhten Neovaskularisationsrate. Dies führt neben dem Einsprossen neuer Gefäße auch zur Entstehung von Narbengewebe im hypoxisch geschädigten Areal (1,4,16,18).

1.1.4.2 Wirkungsweisen der HBO auf korpuskuläre Blutbestandteile

Erythrozyten können sich infolge der HBO besser verformen und verbessern dadurch die Oxygenierung in der Peripherie. Die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten wird vermindert (1,4).

Im Zuge der unspezifischen Immunabwehrreaktion kommt es zur Migration von Phagozyten (neutrophile Granulozyten, Makrophagen) ins betroffene Gewebe. Dort werden durch Antikörper gekennzeichnete Antigene phagozytiert (16,19,20).

Um das aufgenommene Antigen auch wirklich abbauen zu können, bilden die neutrophilen Granulozyten toxische Sauerstoffradikale. Sowohl für die Aufnahme der Antigene als auch für die Produktion solcher Radikale wird O_2 benötigt. Dabei verhalten sich Menge des zur Verfügung stehenden Sauerstoffs und Radikalproduktion direkt proportional (1,16,19,20).

Je mehr Sauerstoff also vorhanden ist, umso mehr Radikale werden produziert und umso höher ist die Bakterizidie. Gleichzeitig wird die stark O_2 -abhängige Phagozytoseleistung der Leukozyten und Makrophagen gesteigert (1).

Im Zuge der Reperfusion ischämischer Gewebe inhibiert die HBO die Adhäsionsfähigkeit der neutrophilen Granulozyten an geschädigte Endothelzellen und reduziert dadurch radikal- und proteasenvermittelte Reperfusionsschäden, Ödembildung und die Entstehung der ischämisch bedingten Nekrose (1).

1.1.4.3 Pulmonale Auswirkungen

Die HBOT zeigt auch Auswirkungen auf die Atmungsregulation. Während der Therapie entsteht einerseits eine Unterdrückung der peripheren Chemorezeptoren im Bereich der Gabelung der Arteria carotis (Glomus caroticum) und des Aortenbogens (Glomerula aortica), andererseits wird durch den erhöhten pO_2 im Blut die respiratorische Reaktivität des Atemzentrums auf CO_2 inhibiert. Daraus resultiert eine reversible Hemmung des Atemantriebs, was zur Atemdepression führt (4,13).

Darüber hinaus führt das Atmen von 100 % Sauerstoff während der HBOT zu einem Auswaschen des für die Stabilität der Alveolarwände wichtigen Stickstoffes. Dadurch kann es zum Alveolar- bzw. Lungenkollaps kommen (4,21).

1.1.4.4 Beeinflussung des Nervensystems und der Blut-Hirn-Schranke

Die HBO-bedingte Vasokonstriktion führt zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses und bewirkt einen antiödematösen Effekt. Allerdings kann es, aufgrund der zentralnervösen Sauerstofftoxizität, bereits ab Drücken im Bereich zwischen 1,5 bis 2 ATA über längere Zeit zu Krampfanfällen kommen (4).

Im Rahmen der HBO tritt auch eine Verbesserung der Funktion hypoxie- bzw. ischämiebedingter inaktiver Neurone ein. Diese, u.a. über Transkriptionsfaktoren (z.B. HIF1- α = Hypoxia Induced Factor) vermittelte, positive Beeinflussung der Neurogenese resultiert nachweislich in einer gesteigerten elektrischen Aktivität des Gehirns (1,4).

Weiters gibt es Grund zur Annahme, dass es während der HBOT zu einer vorübergehend erhöhten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke kommt. Dieser Effekt kann im Rahmen systemisch antibiotischer Therapien, wie bei der Behandlung intrakranieller Abszesse, nützlich sein, da eine verbesserte Penetration der Antibiotika ins ZNS auftritt (1).

1.1.4.5 Spezifische Auswirkungen auf Knochen- und Weichteilgewebe

Spezifische Angriffspunkte der HBO, insbesondere die Steigerung des Sauerstoffgehalts im jeweiligen Gewebe, werden in der Behandlung von Problemwunden oder refraktärer Osteomyelitis genutzt. Beim Gesunden beträgt der normale pO_2 im Knochen ca. 45mmHg. Im Zuge einer Infektion des Knochens kann dieser Anteil, aufgrund von Ischämie und Nekrose, unter 23 mmHg absinken. Ein Anheben des Gewebssauerstoffes über 30 mmHg ermöglicht es Neovaskularisationsprozesse im ischämischen Gebiet in Gang zu setzen. Darüber hinaus konnte in vitro bei einem pO_2 im Gewebe zwischen 30 und 80 mmHg auch eine Steigerung der Fibroblastenaktivität gezeigt werden (1,15,17,22–24).

Die Zunahme der Fibroblastenaktivität führt folglich zu einer Steigerung der Kollagensynthese, die sich innerhalb eines physiologischen Bereichs direkt proportional zum pO_2 des Gewebes verhält. Zusätzlich dazu wird auch die Zunahme der Festigkeit der Kollagenfibrillen durch Quervernetzung der einzelnen Moleküle begünstigt (1).

Außerdem bewirkt die HBO in hypoxischen Knochenarealen, über Aktivierung von Osteoklasten, einen verbesserten Abbau des nekrotischen Knochenmaterials. Gleichzeitig werden Osteogenese bzw. Remodelling durch Osteoblasten gefördert. Dieser Effekt begünstigt u.a. das beschleunigte Einheilen von Knochentransplantaten (1,22,25).

Auch die Aktivität und Mechanismen der Phagozyten, sowie die Produktion freier Radikale werden wesentlich durch die Menge an verfügbarem O_2 im Gewebe bestimmt. So verschlechtert sich die Aktivität der Phagozyten bei insuffizienter Sauerstoffversorgung drastisch (15,23,24,26).

Ein weiterer entscheidender Aspekt ist, dass die HBO eine Hemmung des Wachstums anaerober Organismen im Knochengewebe bewirkt und den aktiven Transport vieler Antibiotika über die Bakterienwand steigert (15,23,26,27). Zusammenfassend sind die Effekte der HBO auf das Knochen- und Weichteilgewebe nochmals in Tab. 2 aufgeführt.

Tab. 2 - HBO-Effekte auf das Knochen- und Weichteilgewebe (1,22,23,26,27)

STEIGERUNG
<ul style="list-style-type: none"> • des pO_2 im Gewebe • der Leukozytenaktivität und der Phagozytose • der Produktion freier Sauerstoffradikale • der Neovaskularisation über Endothelzellproliferation • des aktiven Transports einiger Antibiotika • der Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität • der Fibroblastenaktivität
HEMMUNG
<ul style="list-style-type: none"> • des Wachstums anaerober Organismen

1.1.5 Wirkung auf Bakterien und Antibiotikasynergismus

Bakterien können Energie entweder mittels Umwandlung von Licht (fototrophe Ernährung) oder durch das Verwerten von organischem Material über chemische Reaktionen (chemotrophe Ernährung) gewinnen. Für die Medizin ist vor allem die Gruppe der chemotrophen bzw. chemoorganotrophen Energieverwerter von Bedeutung, die im Zuge des Abbaus organischer Stoffe entweder respiratorische (Atmung) oder fermentative (Gärung) Energiegewinnungsmethoden anwenden (28). Die drei Hauptgruppen der Bakterien entsprechend der Energiegewinnung sind:

- Obligate Aerobier: Die Bakterien dieser Gruppe benötigen für Zellatmung und Wachstum Sauerstoff.
- Obligate Anaerobier: Auf diese Bakterien hat Sauerstoff eine toxische Wirkung. Das Eintreten dieses Effektes dauert allerdings oft mehrere Stunden.
- Fakultative Anaerobier: Diese Bakterien verwenden Sauerstoff, wenn er zur Verfügung steht, können aber genauso sauerstoffarme Verhältnisse mithilfe von Gärungsprozessen oder anaerober Atmung überdauern (1,29–31).

Eine wesentliche Indikation der HBO stellt die Behandlung von Infektionen mit obligaten Anaerobiern dar. Die HBOT führt zu ROS-vermittelten strukturellen Schäden an der DNA, Zellmembran und Proteinen der Bakterien (bakterizide Wirkung), sowie zur Hemmung der Toxinproduktion bei einigen Anaerobiern (z.B. *Clostridium perfringens*) (1,24,30).

Auch in der Behandlung von Infektionen durch obligate Aerobier und fakultative Anaerobier kann HBO eingesetzt werden. Im Gegensatz zu den Anaerobiern besitzen diese beiden Gruppen Enzyme zur Elimination freier Radikale. Eine radikalbasierte, bakterizide Wirkung tritt daher erst bei Umgebungsdrücken und Therapiedauern, die sich außerhalb der therapeutischen Breite befinden, ein (1). Trotzdem kann die HBO, über eine Hemmung des Aminosäurestoffwechsels und der Proteinbiosynthese, sowohl bei den Aerobiern, als auch bei den fakultativen Anaerobiern, eine bakteriostatische Wirkung erzielen (1,30).

Ein weiterer Aspekt ist die indirekte Bekämpfung bakterieller Infektionen aufgrund synergistischer Interaktionen zwischen der HBO und einigen Antibiotika. Hierbei ist es jedoch häufig, dass die HBO-Wirkung lediglich eine spezifische Substanz aus einer Antibiotikagruppe betrifft oder auf zwei Substanzen einer Gruppe unterschiedlich wirken kann. Als nachgewiesene Interaktion gilt z.B. die gesteigerte Wirkung der Aminoglykoside unter HBO durch verbessertes Eindringen in den Intrazellularraum (1).

1.1.6 Nebenwirkungen und Komplikationen

Bei der HBO sind zwei Arten von Nebenwirkungen bzw. Komplikationen zu unterscheiden:

- Nebenwirkungen bzw. Komplikationen verursacht durch die Druckveränderungen
- Nebenwirkungen ausgelöst durch die applizierten hohen Sauerstoffdosen (1)

1.1.6.1 Komplikationen verursacht durch die Druckveränderung im Rahmen der HBO

Im Rahmen der HBO-Therapie ist ein adäquates Reagieren auf wechselnde Umgebungsdrücke eine wesentliche Voraussetzung. Hierfür ist das Vorhandensein einer offenen Verbindung zwischen den pneumatisierten Räumen (Kieferhöhlen, Stirnhöhlen, Mittelohr etc.) und der Umgebung unabdinglich. Im Zuge eines Infektes der oberen Atemwege beispielsweise können diese Verbindungen zuschwellen. Dadurch entsteht in den pneumatisierten Räumen relativer Unter- oder Überdruck, der in weiterer Folge starke Schmerzen und Gewebszerstörung, das sogenannte Barotrauma, verursacht. Barotraumata des Mittelohrs, Innenohrs, der Zahn- und Nasennebenhöhlen sind typische, durch Druckwechsel hervorgerufene Probleme. (1,4,32–34).

Durch selbstständiges, gezieltes Durchführen eines Druckausgleichsmanövers (Valsalva-Manöver) oder prophylaktisches Setzen eines Paukenröhrchens kann bei Personen mit Prädisposition für Barotraumata dieser Komplikation entgegengewirkt werden (1,4).

Eine weitere schwerwiegende Komplikation, die vor allem bei fallendem Umgebungsdruck (Auftauchphase) auftreten kann, ist das Barotrauma der Lunge. Bei fehlendem Abstrom der Luft während des Auftauchens entsteht ein Ventilmechanismus, der bei gleichzeitiger Ausdehnung der Lungengase durch den sinkenden Umgebungsdruck von einer Überdehnung des Lungenparenchyms bis zur Ruptur der Lunge führen kann (1,4).

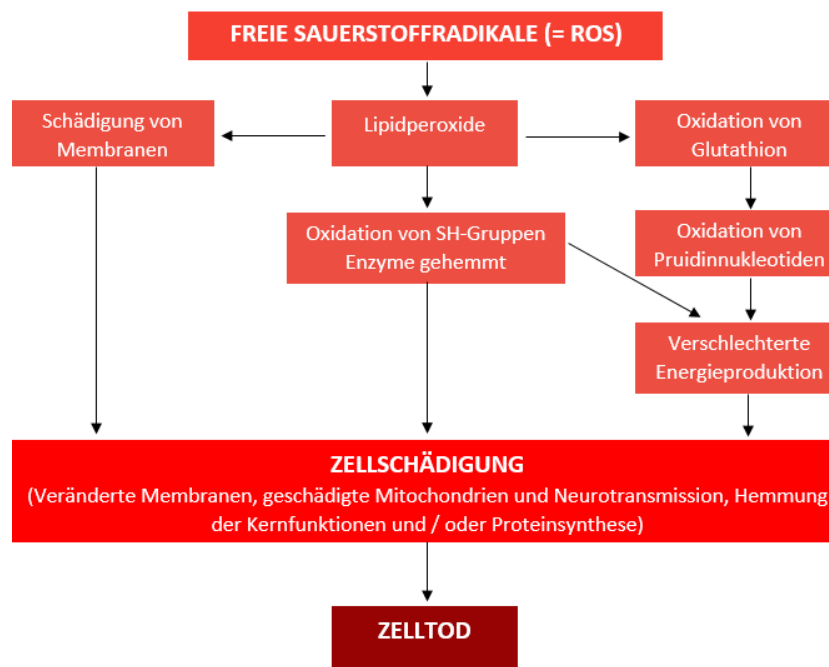
1.1.6.2 Nebenwirkungen durch Sauerstoff bzw. Sauerstofftoxizität

Paul Bert erkannte 1878 die toxischen Auswirkungen hyperbaren Sauerstoffs auf das ZNS. Die Inzidenz zentralnervöser Nebenwirkungen korreliert mit dem Umgebungsdruck. Sie können bis 3 ATA auftreten. Ab diesem Schwellenwert sind sie allerdings zu erwarten, da es hier primär zu einer negativen Beeinflussung des ZNS kommt (1,4,35).

Die pathophysiologische Grundlage der Sauerstofftoxizität stellt vor allem die Entstehung freier Radikale (= ROS) dar (1,35):

Durch Oxidation der Sulfhydrylgruppen (SH-Gruppen) von Enzymen, Schädigungen an der DNA und Interaktionen mit Lipiden der Zellmembranen kommt es zu kumulativen Zellschäden bis hin zum Zelltod. Obwohl diese Veränderungen den Gesamtorganismus betreffen, manifestieren sich die Effekte meist in der Lunge und dem ZNS. Dabei unterscheidet man akute und chronische Nebenwirkungen (1).

Abb. 5 - Mechanismus der Sauerstofftoxizität modifiziert nach (1)



Sauerstoffbedingte Auswirkungen auf das ZNS äußern sich während der HBOT vor allem in Form von Grand-mal-Anfällen. Oft gehen diesen generalisierten Krampfanfällen Auren vom neurovegetativen Typ voraus. Sämtliche neurovegetativen Symptome bilden sich nach Beendigung der hyperbaren Sauerstoffgabe vollständig und ohne Residualschäden zurück (1,35). Neben hohem Umgebungsdruck begünstigen krampfschwellensenkende Faktoren, wie hohes Fieber, verschiedene Medikamente, Erkrankungen der Schilddrüse oder eine vorbestehende Epilepsie, das Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen (1,4).

Pulmonale Nebenwirkungen treten bei der Applikation von 100 % Sauerstoff über längere Zeit sowohl unter normobaren, als auch unter hyperbaren Verhältnissen auf. Akut kommt es zur Schädigung des Kapillarendothels in den Lungen, wodurch ein alveoläres und interstitielles Ödem bzw. Blutungen ausgelöst werden können (1,4,35). Chronische Folgen pulmonaler Toxizität können bis zur irreversiblen Entstehung eines Emphysems oder einer Lungenfibrose reichen. Daher gilt es zwischen Therapiesitzungen entsprechende Zeitintervalle einzuhalten, um eine Akkumulation toxischer Wirkungen zu verhindern (1,4,33,35).

1.1.7 Indikationen und Kontraindikationen der HBO

Tab. 3 - HBO-Indikationen gemäß des Komitee-Berichts der UHMS (36), sowie absolute und relative Kontraindikationen nach (4)

Indikationen gemäß der UHMS 2014 (13.Auflage)	
<ul style="list-style-type: none"> • Luft- oder Gasemboli • Arterielle Insuffizienz • Retinaler Zentralarterienverschluss • Kohlenmonoxidvergiftung • Clostridiale Myonekrose (Gasbrand) • Beschleunigung der Heilung von ausgewählten Problemwunden • Gefährdete Transplantate und Hautlappen • Kompartmentsyndrom, Quetschverletzungen, andere Ischämien 	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrotisierende Weichteilinfektionen • Refraktäre Osteomyelitis • Intrakranieller Abszess • Schwere Anämie • Dekompressionserkrankung • Strahlungsbedingte Folgeschäden, wie Weichteil- und Knochennekrosen • Plötzlicher idiopathischer sensorischer Hörverlust • Verbrennungen
ABSOLUTE KONTRAINDIKATION	
Unbehandelter Pneumo- bzw. Spannungspneumothorax	
RELATIVE KONTRAINDIKATIONEN	
<p>Infektion der oberen Atemwege</p> <p>Emphysem mit CO₂-Retention</p> <p>Unkontrolliertes hohes Fieber</p> <p>Frühe Schwangerschaft</p> <p>Klaustrophobie</p> <p>Radiologisch diagnostizierte asymptomatische pulmonale Läsionen</p> <p>Thorax- und otochirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte</p>	

Als absolute Kontraindikation gilt einzig der unbehandelte Pneumo- bzw. Spannungspneumothorax. Erst nach Anlage eines Thoraxdrains kann die HBO-Therapie durchgeführt werden (4,33).

1.2 Osteomyelitis

1.2.1 Definition und Terminus Osteitis

Die Osteomyelitis bzw. Osteitis ist eine entzündliche Erkrankung des Markraums bzw. des gesamten Knochens, meist infektiöser Genese. Häufigster Auslöser ist das Eindringen von Bakterien in das Knochengewebe, in selteneren Fällen können auch Pilze oder Parasiten eine Osteomyelitis bzw. Osteitis bedingen. Folgen sind verminderte Perfusion des Knochens, Ischämie und Hypoxie, die zur Nekrose führen (4,11,37–41).

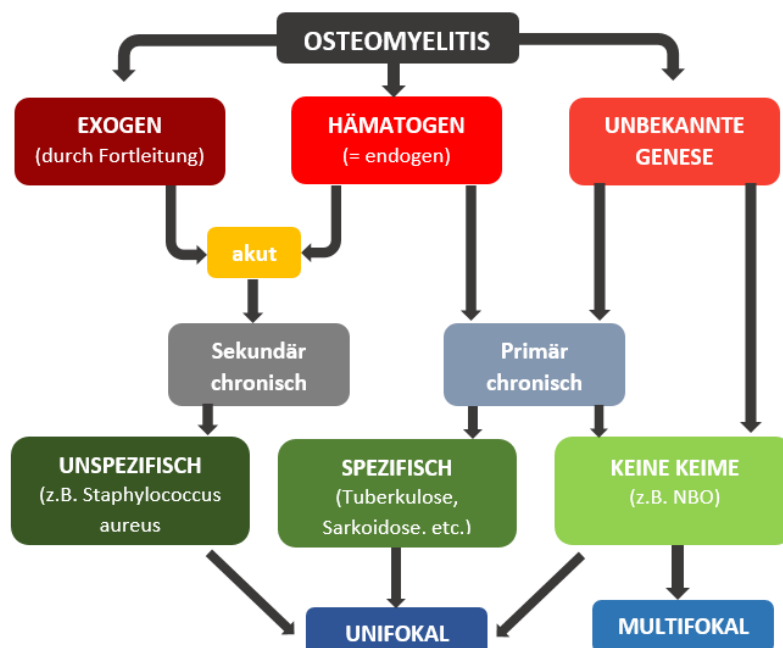
Im Gegensatz zur Osteomyelitis, die Entzündung des Markraums, handelt es sich bei der Osteitis um eine infektiöse Veränderung des gesamten Knochens inklusive Periost. In den letzten Jahren hat der Terminus „Osteitis“ jenen der „Osteomyelitis“ immer mehr abgelöst, obwohl beide Begriffe in der Praxis meist synonym benutzt werden (38,41,42). Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit überwiegend der Terminus „Osteomyelitis“ verwendet.

1.2.2 Ätiologie und Einteilung

Die Einteilung der Osteomyelitis kann nach unterschiedlichen Kriterien erfolgen:

- Einteilung abhängig von der Eintrittspforte der Keime und dem Infektionsweg in eine endogene und exogene Osteomyelitis
- Einteilung je nach Erkrankungsdauer in eine akute, subakute und chronische Form
- Einteilung entsprechend der Mikrobiologie in eine unspezifische und spezifische Osteomyelitis (37,38,42–44).

Abb. 6 – Einteilung der Osteomyelitis modifiziert nach (43)



Darüber hinaus existieren Osteomyelitisformen unklarer Genese, mit fraglich genetischem oder auch autoimmunologischem Hintergrund. Ein Keimnachweis ist bei solchen Formen häufig nicht möglich. Beispiel für eine solche Sonderform ist die chronisch refraktäre multifokale Osteomyelitis (CRMO), die autoimmunologisch bedingt im Knochen auftreten kann und durch sterile Knochenläsionen charakterisiert ist. Sie gehört der Gruppe der sogenannten nicht bakteriellen Osteitiden (NBO) an (38,43,45–47).

1.2.2.1 Endogene vs. exogene Osteomyelitis

Die exogene Osteomyelitis entsteht durch die lokale Ausbreitung der Erreger, ausgehend von einer an den betroffenen Knochen angrenzenden Infektionsquelle. Ursächlich kann eine iatrogene (z.B. nach Prothesenimplantation) oder traumaassoziierte (z.B. nach offenen oder geschlossenen Frakturen) Inokulation der Erreger sein (24,37,38,40–44,48,49).

Eine (exogene) Osteomyelitis kann auch sekundär, z.B. im Rahmen einer vaskulären Insuffizienz, entstehen. Eine typische Ausprägung ist das diabetische Fußsyndrom, bei dem häufig eine ossäre Mitbeteiligung auftritt (50). Generell weist die exogene Form der Osteomyelitis eher ein polybakterielles Keimspektrum auf. Sie ist doppelt so häufig wie die endogene Form (24,41–43,51).

Die endogene Osteomyelitis entsteht durch hämatogene Ausbreitung bzw. septische Streuung von Erregern mit anschließender Absiedelung im Knochen. In den meisten Fällen handelt es sich um eine monobakterielle Knocheninfektion. Vor allem im Kindesalter und bei immunsupprimierten PatientInnen ist diese Form häufig (24,37,38,40–44,48,50,51).

1.2.2.2 Einteilung der Osteomyelitis nach dem zeitlichen Verlauf

Von einer akuten Osteomyelitis spricht man, wenn sich die Krankheit über einige Tage oder Wochen hin entwickelt. Dauert die Infektion über Monate bis Jahre an, wird die Erkrankung als chronisch angesehen (37,38,50,52).

Abhängig von der Entstehung unterteilt man die chronische Osteomyelitis noch in eine primär und sekundär chronische Form. Die primär chronische Form ist charakterisiert durch einen schleichenden Beginn und oft negativen Erregernachweis. Die sekundär chronische Osteomyelitis ist gekennzeichnet durch ein Abwechseln von chronischen, sowie chronisch-rezidivierenden Phasen und entsteht meist im Zuge eines prolongierten Verlaufes einer unvollständig abgeheilten exogenen Osteomyelitis (53).

Persistiert die Osteomyelitis trotz adäquater chirurgischer und antibiotischer Therapie über mehr als 4-6 Wochen, wird diese als refraktär eingestuft. Hier besteht die Möglichkeit das Therapieschema um eine unterstützende (adjuvante) Behandlungsoption zu erweitern (27).

1.2.2.3 Unspezifische vs. spezifische Osteomyelitis

Als unspezifische Osteomyelitis gelten pyogene Entzündungen des Knochens, deren häufigster Erreger *Staphylococcus aureus* (85 %) ist, aber auch Koagulase-negative Staphylokokken und Enterokokken werden häufig nachgewiesen. Den Hauptmanifestationsort stellen die langen Röhrenknochen dar (37,43).

Die spezifischen Osteomyelitisformen werden durch ein eng definiertes Keimspektrum (*Mykobakterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, Spirochäten) hervorgerufen (37,43).

1.2.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

Aus epidemiologischer Sicht wird zwischen der endogen und exogen entstandenen Osteomyelitis differenziert. Neben dem Alter des Patienten / der Patientin sind lokale und systemische Risikofaktoren, die sowohl die Entstehung als auch die Chronifizierung der Osteomyelitis begünstigen, zu berücksichtigen (27,41,42,54–58).

Tab. 4 - Lokale und Systemische Risikofaktoren (42)

LOKAL	SYSTEMISCH
Schwere Weichteilschäden	Immunsuppression, HIV, Neoplasie
Verminderte Durchblutung	Systemerkrankungen (Diabetes mellitus)
Offene Frakturen	Substanzabusus (Nikotin, Drogen)
	Erreger mit hoher Virulenz

Generell stellt die hämatogene Osteomyelitis vorwiegend eine Erkrankung des Kindesalters dar, während im Erwachsenenalter die exogen entstandene Form dominiert. Zirka 85 % aller hämatogenen Osteomyelitiden entfallen auf das Kindesalter (38,42,51,54). Männer sind von einer Osteomyelitis etwa doppelt so häufig betroffen als Frauen. Altersgipfel für die Inzidenz sind spätes Erwachsenenalter und Kindesalter, mit Peaks zwischen ein und zehn Monaten bzw. sechs und neun Jahren. Vor allem im Kindesalter ist die Osteomyelitis ohne prädisponierende Risikofaktoren äußerst selten (37,44,54).

Auch in der Lokalisation der Osteomyelitis im Knochen zeigen sich Unterschiede in Bezug auf das Alter. Bei Erwachsenen sind Befall der Diaphyse langer Röhrenknochen und der Wirbelsäule häufig, während im Säuglingsalter vorwiegend Epiphyse und Metaphyse der langen Röhrenknochen betroffen sind. Im Kindes- und Jugendalter ist dagegen meist nur die Metaphyse befallen (43,48).

Verlauf und klinisches Bild der Osteomyelitis sind auch von mikrobiellen Faktoren abhängig. So assoziierten Lew und Waldvogel 2004 bestimmte, von OsteomyelitispatientInnen isolierte Keime mit definierten klinischen Bildern. Das bedeutet unter anderem, dass einige Erreger alters- oder situationsspezifisch auftreten. So muss im Säuglings-, Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter jeweils ein etwas anderes Keimspektrum berücksichtigt werden (37,42,43,50). Im Kindesalter stellen neben Staphylokokken vor allem Keime des HNO-Traktes (*Hämophilus influenzae*, Streptokokken, Pneumokokken) die primäre Infektionsquelle dar (37,53). Das situationsspezifische Auftreten bezieht sich auf die Entstehung der Osteomyelitis ausgehend von operativen Eingriffen, Vorerkrankungen (HIV, Leukämie, Diabetes) oder Infektionen, beispielsweise des Urogenital- oder Magen-Darm-Traktes. (42,50).

Bei 70-80 % der PatientInnen, die primär aufgrund einer Osteomyelitis behandelt werden, kommt es zur Ausheilung. Voraussetzung dafür ist forcierte medikamentöse, sowie chirurgische Sanierung. Die restlichen 10-30 % entwickeln eine chronische Form (27,37,38,41). Bei wiederum ca. 30 % der PatientInnen mit chronischer Osteomyelitis kommt es trotz adäquater Therapiemaßnahmen zu Rezidiven (= chronisch-refraktäre Form) (23,27,59).

Die chronische Osteomyelitis stellt infolge der hohen Morbiditätsrate nicht nur ein gesundheitliches Problem, sondern auch eine hohe finanzielle Belastung dar (37,51,52,60). Die chronische Osteomyelitis ist nicht selten: Etwa 5-50 % der erwachsenen PatientInnen mit einer offenen und 1% mit einer geschlossenen Fraktur und Osteosynthesebedarf entwickeln eine chronische Osteomyelitis. Im Rahmen der akuten hämatogenen Osteomyelitis chronifizieren 5 % (37,51).

1.2.4 Erreger und Pathogenese

Staphylococcus aureus ist mit Abstand der häufigste Verursacher einer Osteomyelitis. Weitere häufig isolierte Erreger sind Koagulase-negative Staphylokokken, wie *Staphylococcus epidermidis*, aber auch Streptokokken der Gruppe A, Enterobakterien, Pneumokokken und Pseudomonaden (37,38,40,42,43,50,61).

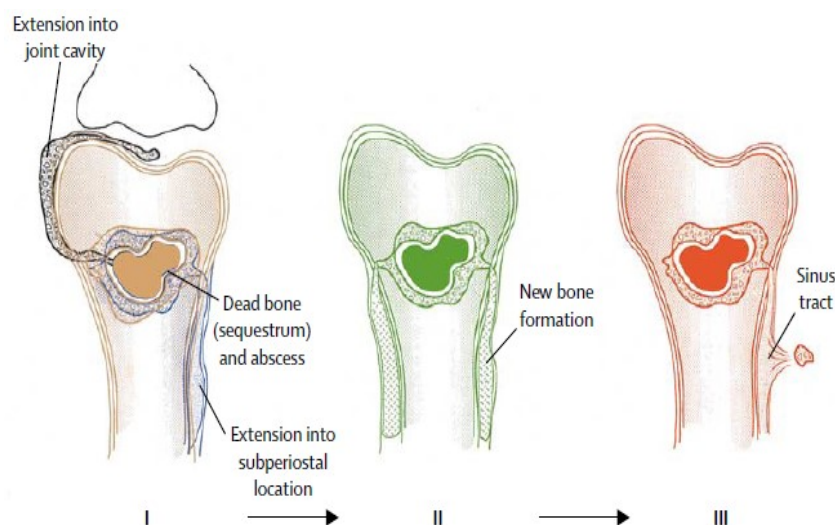
Viele dieser Keime haften mittels spezifischer Rezeptoren nicht nur an Knochenmatrixbestandteilen, sondern auch an implantierbarem Material, wie Platten oder Prothesen. Durch Bildung eines Polysaccharidmantels schützen sich diese sogenannten Biofilmbildner vor den angreifenden Phagozyten und Antibiotika (40,41,43,50,58,62).

Anatomisch gesehen ist häufig die Knochenmetaphyse von der Infektion betroffen, da die nutritiven Gefäße genau an dieser Stelle in den Knochen eintreten. In den nachfolgenden terminalen Kapillarschlingen und dilatierten Sinus herrscht ein wesentlich niedrigerer Blutfluss, der gemeinsam mit traumabedingten Mikrothromben die Ansiedelung der Bakterien begünstigt (43,54).

Die Aktivierung von Leukozyten und die Ausschüttung von Entzündungsfaktoren führen zur Zerstörung der Trabekelstruktur des Knochens. Dies bewirkt eine Obliteration und Kompression der versorgenden Gefäßkanäle und resultiert in einer Ischämie bzw. Nekrose des Knochens (50).

Bei längerer Persistenz kann sich der Infekt in benachbarte Gelenke ausbreiten (septische Arthritis). Durch das entstehende Ödem wird das Periost angehoben und neue Knochenmatrix gebildet. Im letzten Stadium der chronischen Osteomyelitis wird nekrotisches Material demarkiert und abgestoßen (Sequester- und Fistelbildung). Die Bakterien vermehren sich vor allem in den abgestorbenen Knochensequestern, in die Antibiotika und Entzündungszellen nicht eindringen können (48,50).

Abb. 7 - Entstehung der chronischen Osteomyelitis aus (50) mit Erlaubnis von The Lancet



1.2.5 Klassifikation der Osteomyelitis nach Cierny und Mader

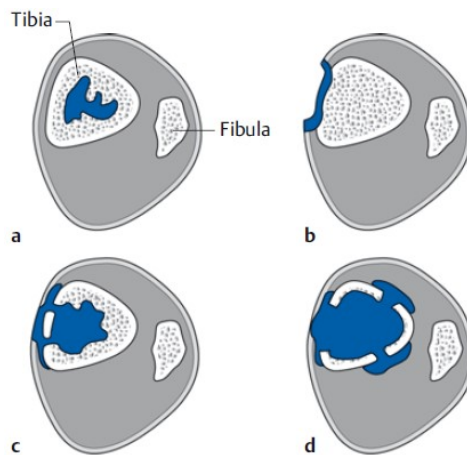
In der medizinischen Fachliteratur existiert eine Vielzahl an Klassifikationssystemen für die Osteomyelitis. Diese Arbeit beschränkt sich lediglich auf das auch im klinischen Alltag verwendete Klassifikationssystem nach Cierny und Mader. Die Cierny-Mader-Klassifikation wurde im Jahr 1984 publiziert und war ein Versuch zusätzliche Aspekte, wie Knochenanatomie, therapieassoziierte Faktoren, Prognoseparameter und sogenannte Wirtsfaktoren (patientenspezifische Faktoren) miteinzubeziehen. Ihr Vorteil liegt in den klar definierten chirurgischen Behandlungsvorschlägen (38,51,63,64).

Ciorny und Mader teilen die Osteomyelitis nach zwei wesentlichen Parametern ein:

- Anatomie des Knochens: Genaue Beschreibung der Lokalisation des Infektes im Knochen wobei 4 Typen (Stadien) unterschieden werden (48,49,51,63).
- Wirtsfaktoren (3 Stadien: A, B und C): Lokale oder systemische Faktoren, die sich u.a. auf das Immunsystem, den Metabolismus und die lokale Durchblutungssituation auswirken und so die Auswahl der Therapie, Behandlungsergebnis und Prognose beeinflussen (48,49,64,65).

Die genaue Einteilung, Kriterien und Beispiele für die sogenannten Wirtsfaktoren sind in Abb. 8, Tab. 5 und Tab. 6 veranschaulicht (38,48,51,63,64):

Abb. 8 – Infektlokalisation nach Ciorny: a) Typ I: intramedulläre Osteitis; b) Typ II: oberflächliche Osteitis; c) Typ III: lokale Osteitis; d) Typ IV: diffuse Osteitis aus (38) mit Erlaubnis von Thieme



Nach Bestimmung des anatomischen Stadiums (I-IV) der Osteomyelitis und dem Erfassen des wirtsspezifischen Stadiums (A-C) ergeben sich, durch Zusammenfügen der beiden Faktoren, 12 mögliche Klassifikationsstadien der Osteomyelitis. Erkrankt beispielsweise ein ansonsten gesunder Patient / eine ansonsten gesunde Patientin an einer lokalen Osteomyelitis, so entspricht dies einem Stadium IIIa nach Ciorny und Mader (63,64).

Tab. 5 - Beispiele für sogenannte Wirtsfaktoren modifiziert nach (64)

Systemisch		Lokal
Malnutrition	Immunsuppression	Chronische Lymphödeme
Nierenversagen	Chron. Hypoxie	Venostase
Leberversagen	Diabetes mellitus	Arteritis
Alkoholabusus	Steroidtherapie	Extreme Narbenbildung
Nikotinabusus	Malignität	Fibrose nach RTX

Tab. 6 – Klassifikation der Osteomyelitis (38,48,63,64)

Anatomische Einteilung		
Stadium	Bezeichnung	Beschreibung
I	Medulläre Osteomyelitis	Primäre Läsion liegt im Markraum
II	Oberflächliche Osteomyelitis	Osteomyelitis lokalisiert an der Oberfläche des Knochens, Knocheninfektion auf Basis eines angrenzenden Weichteilinfekts
III	Lokale Osteomyelitis	Charakterisiert durch eine, die gesamte Dicke der Kortikalis umfassende Sequesterbildung und/oder Kavitation
IV	Diffuse Osteomyelitis	Entweder eine durchdringende und gut umschriebene oder eine tiefgreifende Erkrankung des Knochens und des Weichteilgewebes
Einteilung der Wirtsfaktoren		
Stadium	Beschreibung	
A	Ansonsten gesunder Patient / gesunde Patientin mit guter Immunlage	
B	Lokal oder systemisch bedingte Wundheilungsstörung	
C	Behandlung des Infekts nicht möglich, da <ul style="list-style-type: none"> - die Konsequenzen einer Behandlung für den Patienten / die Patientin schwerer wiegende Folgen hätten als die Infektion selbst - der/die Betroffene so krank ist, dass eine Operation nicht möglich ist. 	

1.2.6 Diagnostik der chronischen Osteomyelitis

Die Diagnose der Osteomyelitis ist mitunter nicht einfach. Sowohl die Symptomatik als auch Laborparameter sind teils wenig aussagekräftig. Ähnliches gilt auch für bildgebende Routineverfahren (51,63). Daher ist neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung auch eine Reihe wichtiger diagnostischer Tests erforderlich (45,51).

1.2.6.1 Symptomatik und klinische Präsentation

In der Regel liegen Schwellung, Überwärmung, Rötung und Schmerzen im betroffenen Areal vor. Schmerzen können sowohl in Ruhe als auch unter Belastung auftreten. Auch Druckempfindlichkeit kann eine Manifestationsart darstellen (38,42,50–52,57,58).

Allgemeinsymptome, wie Fieber, Schüttelfrost und Abgeschlagenheit bzw. Krankheitsgefühl sind häufig. Austreten eines trüben Sekrets aus einer Operationswunde bzw. Narbe nach einem knochenchirurgischen Eingriff oder die Ausbildung einer Fistel sind typische Zeichen (38,42,51,52,54,55,57,58).

Zu beachten ist jedoch, dass sich die chronische Osteomyelitis sehr variabel manifestieren kann und daher oft nur einzelne der angeführten Symptome vorhanden sein können. So schließt beispielsweise das Fehlen der Allgemeinsymptomatik oder auch einzelner Entzündungszeichen eine chronische Osteomyelitis nicht aus (38,41,42,51,57).

1.2.6.2 Labormedizinische Aspekte

Es existiert kein für die Diagnose der Osteomyelitis typischer Laborparameter (44). Akute Infektionen sind oft mit Leukozytose/Neutrophilie verbunden. Dies trifft jedoch nur bedingt auf die chronische Osteomyelitis zu. Daher ist die Leukozytenzahl kein verlässlicher Indikator für eine floride Infektion (50,51).

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) können nur bedingt Aufschluss geben. Obwohl die BSG in den meisten Fällen erhöht ist, liegt ihr Nachteil vor allem in der trägen Kinetik. Daher ist die BSG kaum für das Follow-up von PatientInnen geeignet. Das in der Leber produzierte Akut-Phase-Protein CRP ist für die Kontrolle des Verlaufs valide (27,50). Knochenspezifische Parameter wie Kalzium, Phosphat und die alkalische Phosphatase liegen meist im Normbereich (50).

1.2.6.3 Bildgebende Verfahren

Das konventionelle Röntgen stellt den ersten bildgebend-diagnostischen Schritt beim Verdacht auf eine chronische Osteomyelitis dar. Typische Veränderungen bei der Osteomyelitis sind Periostreaktionen, Osteopeniezeichen, Weichteilschwellung, Veränderungen des Gelenkspaltes und Knochendestruktion. In der Regel dauert es 10 bis 21 Tage bis derartige Veränderungen im Röntgen sichtbar werden. Im Frühstadium der Osteomyelitis kann das Nativröntgen daher unauffällig sein (44,48,50,54,66–69).

Ultraschall dient vor allem bei jungen PatientInnen zur Detektion von Weichteilabszessen, Hyperämie und periostalen bzw. subperiostalen Reaktionen (44,51).

Durch Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) gelingt der Nachweis von Veränderungen in Knochenmark, Kortikalis, Gelenken und Weichteilgewebe (50). Das CT stellt kortikale Läsionen, sowie die Lage von Sequestern eindeutig dar und wird für die Planung chirurgischer Eingriffe angewendet (44,48,50,67).

In der MRT lassen sich u.a. Weichteilgewebsreaktionen und Ödembildung frühzeitig darstellen. Aus diesem Grund ist die MRT hervorragend zur Detektion einer Infektion im Knochen geeignet und gilt daher als Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik der Osteomyelitis (27,48,50,68).

Für die Evaluierung des Therapieerfolgs (Verlaufskontrolle) kann die MRT eingesetzt werden, ist dafür aber wenig geeignet, da ein Knochenmarksödem, trotz adäquater mikrobiologischer Behandlung, über mehrere Monate persistieren kann (42,50,67).

Abb. 9 - Kontrastmittel-MRT mit metaphysärem Markraumabszess rechts aus (38) mit Erlaubnis von Thieme



Bei Verlaufskontrollen spielen v.a. funktionelle Methoden, insbesondere die Positronen-Emissions-Tomographie kombiniert mit CT (PET-CT) eine wichtige Rolle (51). In der Nuklearmedizin kann, durch die Verwendung verschiedenster Tracer, abhängig von der verwendeten Substanz u.a. eine erhöhte metabolische Aktivität im Knochen oder eine vermehrte Ansammlung von Leukozyten im infizierten Gewebe nachgewiesen werden (50). Gerade Verdachtsfälle, die mittels anderer Verfahren nicht geklärt werden können, werden so erhärtet. Aufgrund dieser Tatsachen sind nuklearmedizinische Methoden für das Follow-up der PatientInnen, auch unter laufender Therapie, geeignet bzw. indiziert (51).

1.2.6.4 Histopathologie, Mikrobiologische Tests und Keimnachweis

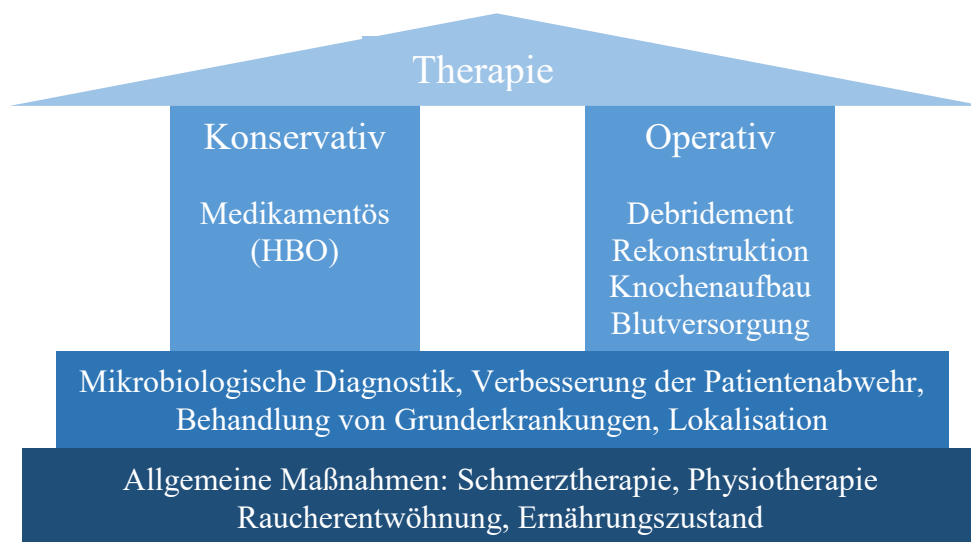
Wichtigster diagnostischer Schritt bei der Osteomyelitis ist die Isolierung der Keime. Möglich sind die direkte Biopsie des involvierten Knochens, die Punktion oder eine Entnahme von Blutkulturen, die jedoch nur bei hämatogener Osteomyelitis zielführend ist. Die Biopsie gilt als Goldstandard für die Identifizierung des Keims (38,44,48,50,69,70).

Die Entnahme eines Abstriches aus einer chronischen Wunde oder Fistel kann falsche Resultate ergeben, da auch nicht-pathogene Erreger, die dieses Areal besiedeln, aber nicht ursächlich für die Infektion sind, in der Analyse miterfasst werden (44,50,58,67,68,70). Eine antibiotische Therapie sollte erst nach dem Gewinn repräsentativer Proben für die mikrobiologische Aufarbeitung begonnen werden. Bei PatientInnen mit bereits laufender Antibiose ist die Entnahme einer Probe für die Mikrobiologie möglich, das Ergebnis darf jedoch nur unter Kenntnis der verabreichten Substanzen bewertet werden (44,48,51,67,71). Lässt es der Gesundheitszustand des/der Betroffenen zu, kann eine laufende Antibiose u.U. für zwei Wochen unterbrochen werden, um anschließend adäquates Probenmaterial für die Keimidentifikation zu gewinnen (48,51). Negative Ergebnisse in der Mikrobiologie schließen eine infektiös bedingte Osteomyelitis nicht aus (67). Molekularbiologische Methoden (z.B. PCR) können in solchen Situationen die Keimdetektion unterstützen (71).

1.2.7 Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlungsschritte der chronischen Osteomyelitis basieren auf Verbesserung der Infektabwehr durch die Optimierung der Therapie von Grunderkrankungen (z.B. Diabetes mellitus), Gabe antimikrobieller Substanzen und chirurgischen Eingriffen (27,38,51).

Abb. 10 - Therapiemaßnahmen allgemein (38,45,51,63)



1.2.7.1 Konservative Maßnahmen

Erst nach dem Gewinn von repräsentativem Probenmaterial zur Keimidentifikation und Antibiogrammerstellung soll eine empirische Antibiose eingeleitet werden, welche, nach Identifikation der ursächlichen Keime, entsprechend dem Antibiogramm adaptiert wird. In der Regel dauert eine konservative Antibiotikatherapie 4-6 Wochen, kann jedoch auch bis hin zu einem halben Jahr reichen (38,41,49,51,54,58,62,63,68,72).

Grundsätzlich gilt es vor Initiierung einer empirischen Antibiose patienteneigene Risikofaktoren, lokale Epidemiologien und aktuelle Resistenzlagen zu berücksichtigen. Weiters ist bei Verabreichung eines Antibiotikums die adäquate Penetration der Substanz in den Knochen essentiell. Neben pharmakologischen Aspekten sind auch die Knochen- vaskularisation und der Zustand des Weichteilgewebes wichtige Co-Faktoren. Das Ziel ist, dass die jeweilige Substanz die minimale Hemmkonzentration (MIC) im Knochen überschreitet und so ein Abtöten der Bakterien gewährleistet wird (44,51,62,71,73,74).

Das Spektrum der empirischen Antibiose sollte sehr breit gehalten werden und bei Knocheninfektionen auch *Staphylococcus aureus* abdecken. Neben Depypere et al. und Metsemakers et al. empfehlen auch weitere Autoren hierfür die Kombination eines Glykopeptid-Antibiotikums (z.B. Vancomycin) mit einer Substanzklasse gegen gramnegative Erreger (z.B. Cephalosporine der dritten und vierten Generation, Fluorchinolone, Carbapeneme) (49,62,71,73,75).

Nach Identifikation des ursächlichen Keims erfolgt die gezielte Adaptierung, je nach Antibiogramm. Hierfür können auch andere Substanzen bzw. Substanzklassen, wie Penicilline (z.B. Penicillin G, Aminopenicilline mit/ohne Betalaktamaseinhibitor), Lincosamide (z.B. Clindamycin), Daptomycin, Trimetoprim-Sulfamethoxazol oder Fosfomycin, eingesetzt werden (38,42,50,62,63,71,76). Rifampicin wird nur in Kombination mit anderen antibiotischen Substanzen eingesetzt, konnte in diesem Setting aber positive Auswirkungen auf das Therapie-Outcome zeigen (50,63,76,77).

In den meisten Fällen einer Osteomyelitis ist ein kombiniertes Vorgehen aus konservativen und chirurgischen Maßnahmen anzustreben (3,38,41,50,51,58,61,65). Dieses bildet, gemeinsam mit einem adäquaten diagnostischen Vorgehen (Mikrobiologie, Bildgebung) und der Optimierung der körpereigenen Abwehr des Patienten / der Patientin, die Basis einer suffizienten Therapie der Osteomyelitis. Bei hämatogener Osteomyelitis ist ein chirurgischer Eingriff jedoch nicht zwingend indiziert (38,50,51).

Im Falle einer alleinigen antibiotischen Therapie sollten, bei fehlender Rückbildung der Infektion nach einer Woche, Abszess- oder Sequesterbildung ausgeschlossen werden. In diesen Fällen ist – unter der Voraussetzung einer primär spektrumgerechten Antibiose – eine chirurgische Intervention eher zielführend als eine Umstellung auf ein anderes Antibiotikum (50).

1.2.7.2 Chirurgische bzw. operative Maßnahmen

Je nach Stadium gilt es die Entscheidung hinsichtlich eines palliativen oder kurativen Vorgehens zu treffen. Die chronische Osteomyelitis kann in vielen Fällen nur mittels einer chirurgischen Intervention erfolgreich behandelt werden (50,51). Folgende Ziele umfasst das chirurgische Therapieregime:

- 1) Debridement und Spülung: Radikale Entfernung von nekrotischem Knochengewebe und anschließende Spülung des Defekts zur Reduktion der Keimzahl
- 2) Knochenaufbau mittels adäquatem Dead-Space-Management (= Totraum-Management) und lokaler antimikrobieller Therapie:
 - a. Auffüllen des Defektes mit antimikrobiell wirksamen Knochenersatzstoff
 - b. Erhalt bzw. Wiederherstellung der knöchernen Stabilität
 - c. Wiederherstellung einer korrekten Achsenstellung
- 3) Adäquate Weichteilgewebsrekonstruktion
- 4) Wiederherstellung einer ausreichenden Blutversorgung zur Gewährleistung einer effizienteren antimikrobiellen Therapie (38,41,50,51,60,63,73,78,79)

Debridement

Im Rahmen des Debridements erfolgen die Exzision von nekrotischem, minderversorgtem Gewebe, sowie die Entfernung von Fremdkörpern und lockeren Implantaten. Das Debridement kann im Zuge einer en-bloc-Resektion erfolgen und wird so weit durchgeführt, bis der Operateur auf vitales Knochengewebe, erkennbar durch punktförmige Blutungen, trifft (38,50,51,57,63,73,78).

Auf einen Resektionsrand von mindestens 5 mm an infektionsfreiem Gewebe ist zu achten. Das Nicht-Einhalten des Resektionsrandes bzw. ein inadäquat durchgeführtes Debridement sind Hauptgründe für die hohe Rezidivrate der chronischen Osteomyelitis (44,51,52,63).

Knöcherner Stabilität und Totraummanagement

Ein adäquat durchgeführtes Debridement kann einen relativ großen Totraum im Knochen hinterlassen. Dieser begünstigt, ohne entsprechende weitere Versorgung, eine bakterielle Proliferation bzw. Persistenz, sowie Biofilmbildung. Weiters muss der Defekt auch aufgefüllt werden, um die Stabilität des Knochens zu gewährleisten und gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs zu senken. Die knöcherner Stabilität kann u.a. durch den Einsatz von Platten, Schrauben, Drähten oder externen Fixierungen (z.B.: Ilizarov-Fixateur) unterstützt werden. Folgende Möglichkeiten bestehen hinsichtlich des Knochenaufbaus (38,44,50,63,73,78):

- 1) Einsatz antimikrobiell wirkender Knochenersatzstoffe: z.B. Cerament G, PMMA, Osteoset T, PDLLA etc. (78)
- 2) Spongiosaplastik: Verschluss mit autologem Spongiosamaterial, das im Normalfall schnell revaskularisiert wird (38,50).
- 3) Masquelet-Technik: Nach initialem Debridement wird ein mit Antibiotikum beladener Zementspacer eingebracht und temporär stabilisiert (Marknagelung, Verplattung, Fixateur externe). Nach 8 Wochen wird der Spacer wieder entfernt und ein autologes Knochentransplantat eingefügt (38,44).
- 4) Primäre Verkürzung und sekundäre Verlängerung: Nach initialer Verkürzung des Knochens durch Resektion des von der Osteomyelitis betroffenen Areals wird dessen Länge sekundär mittels Kallusdistraction (z.B. mithilfe von Implantaten oder Fixateursystemen) wiederhergestellt (38,80).
- 5) Segmenttransport: Von einem gesunden Röhrenknochen wird ein vitales Segment herausgetrennt und durch einen Transportmechanismus nach und nach in den Knochendefekt verschoben. Die Fixation erfolgt wie beim Ilizarov-Fixateur, der durch Zug am Knochen die Osteogenese stimuliert (38,44,81).
- 6) Vaskularisierter freier und nicht vaskularisierter freier Fibulatransfer (38)

Weichteilrekonstruktion

Bei sorgfältig durchgeführtem Debridement kann es nicht nur zu relativ großen Knochendefekten kommen, sondern auch zum Verlust des darüber liegenden Weichteilgewebes. Für das Beherrschen der Infektion ist die adäquate Deckung des Knochens mittels Weichteilgewebe notwendig (63,72,73). Diese Arten der Deckung werden häufig durchgeführt:

- 1) Deckung mittels Spalthauttransplantat
- 2) Open-sky-Technique nach Papineau
- 3) Lokale oder freie Lappenplastik
- 4) Mikrovaskuläre Lappenplastik (kutan, myokutan, osteokutan, etc.) (38,50)

Antimikrobielle Behandlung in Kombination mit dem chirurgischen Eingriff

Bei systemischer Verabreichung wird die resistenzgerechte Antibiose postoperativ bis zur Normalisierung der Leukozyten und des CRP in der Regel ca. 7 Tage intravenös verabreicht, ehe anschließend für 2-4 Wochen eine orale Applikation erfolgt (38).

Im Zuge des Dead-Space-Managements können aber auch lokal antimikrobielle Knochenersatzstoffe eingesetzt werden. Diese gewährleisten, trotz einer möglichen insuffizienten Durchblutungssituation, eine hohe Wirkstoffkonzentration im Knochen (78).

Biodegenerative Knochenersatzstoffe, wie Cerament G oder Osteoset T, ermöglichen ein einzeitiges operatives Vorgehen inklusive definitiver Weichteilrekonstruktion und eine adäquat hohe Wirkstoffkonzentrationen im Knochen für drei bis vier Wochen (40,78).

McNally et al. konnten beispielsweise in ihrer Fallserie mittels Cerament G 96 % der chronischen OsteomyelitispatientInnen erfolgreich behandeln (82).

PMMA ist seit Jahrzehnten bekannt, dient als Trägersubstanz in der lokalen antibiotischen Therapie und wird in Form einer Kette bzw. eines Spacers (siehe Masquelet-Technik) eingesetzt. Im Gegensatz zu Cerament G erfordert eine PMMA-basierte lokale Antibiose ein zweizeitiges Operationsvorgehen, da PMMA-Ketten bzw. -Spacer nach einer gewissen Zeit wieder zu entfernen sind. In Studien zeigte sich auf den entfernten Ketten und Spacern eine ausgeprägte Keimbesiedelung. Außerdem beschreiben die Autoren eine Resistenzentwicklung dieser isolierten Keime auf das jeweilige kombinierte Antibiotikum. Diese Tatsachen untermauern den Vorteil biodegenerativer Knochenersatzstoffe gegenüber PMMA in der Behandlung von Knocheninfektionen (40,73,78).

Indikationen und Komplikationen

Tab. 7 - Operationsindikationen (akute und chronische Osteomyelitis) (38)

AKUT	CHRONISCH
Weichteil- /Markraumabszesse	Knöcherner Instabilität
Infizierte Osteosynthese	Knochendefekte, Sequesterbildung
Instabile Osteosynthese	Weichteildefekte mit Fistelung
	Akuter Schub einer chron. Osteomyelitis

Pin-Infekte, Infekt-pseudarthrosen, Gelenkskontrakturen oder postinfektiöse Arthrosen der Nachbargelenke sind häufige durch Osteosynthesematerial ausgelöste Komplikationen. In manchen Fällen können die erforderlichen Maßnahmen für die Kontrolle des Infekts auch zum Funktionsverlust der Extremität, zu einer Amputation oder im schlimmsten Fall zum Ableben des Patienten / der Patientin führen (63). Eine besondere Herausforderung stellen operative Eingriffe bei C-Host-PatientInnen dar, bei denen die Intervention riskanter ist als die Persistenz des Infektes (38,63).

1.2.7.3 Unterstützende Therapiemaßnahmen – Osteomyelitis und HBO

Seit über 60 Jahren wird die HBO bei der chronisch-refraktären Osteomyelitis angewendet. Über deren therapeutische Effekte liegen viele in vivo und in vitro Studien vor (15).

Fallberichte und retrospektive Studien, jedoch mit relativ kleinem Patientenkollektiv und ohne Kontrollgruppen, existieren zu HBO und chronisch-refraktärer Osteomyelitis an unterschiedlichen Lokalisationen (15).

Chen et al. berichteten 2004 über positive Auswirkungen der adjuvanten HBO-Therapie unter Voraussetzung eines adäquat durgeführten Debridements und spektrumgerechter Antibiose bei chronischer Osteomyelitis des Femur (23).

Ahmed et al. publizierten eine Serie von sechs PatientInnen mit primärem Therapieversagen und zahlreichen Komorbiditäten bei Wirbelsäulenosteomyelitis. HBOT führte zur Abheilung der Infektion in fünf von sechs Fällen. Folglich erachteten die Autoren die HBO als eine effiziente, unterstützende Therapiemodalität, insbesondere bei PatientInnen mit Komorbiditäten, die sich negativ auf die Wundheilung auswirken (83).

Es existieren etliche Studien, welche den Einsatz der HBO in der Behandlung chronisch-refraktärer Osteomyelitiden untersucht haben und positive Auswirkungen hinsichtlich der Remission der Knocheninfektion, Rezidiv- bzw. Beschwerdefreiheit, Verkürzung der Intensivaufenthaltsdauer und Verbesserung osteomyelitisbedingter funktioneller Einschränkungen oder neurologischer Symptome bestätigen (84–87).

Derzeit wird eine tägliche Durchführung der Therapie (5 Mal pro Woche) bei 2,0-2,5 ATA Umgebungsdruck empfohlen. Die jeweilige Behandlungszeit reicht von 90 bis 120 min. Bezüglich der erforderlichen Therapieanzahl und der Patientenselektion besteht aktuell noch kein Konsens. Selbiges gilt auch für das optimale Timing des HBOT-Beginns. Denn während einige Studien den Einsatz der HBOT zeitnah zur Diagnosestellung empfehlen, wird diese häufig erst nach Versagen der Standardtherapie initiiert (15). Delasotta et al. empfehlen v.a. bei C-Host-PatientInnen mit hohem chirurgischen Risiko eine Kombination aus radikalem Debridement, Spülung, i.v.-Antibiose und frühzeitigem HBOT-Beginn (56).

Weiters sollte der Patient / die Patientin für die geplante HBOT in der Lage sein ein suffizientes Druckausgleichsmanöver (Valsalva-Manöver) durchzuführen, um so das Mittelohr bei wechselndem Umgebungsdruck adäquat zu belüften. Auch das Rauchen gilt es im Zuge der HBOT zu unterlassen, da die dadurch ausgelöste Vasokonstriktion den positiven Effekten des hyperbaren Sauerstoffs entgegenwirkt (16).

Die Bestimmung des transkutanen Sauerstoff-Monitoring (TCOM) kann als Eignungstest für PatientInnen hinsichtlich der HBOT verwendet werden. Dazu wird der transkutane Sauerstoffgehalt vor und nach einer 10-minütigen Inhalation von hundertprozentigem Sauerstoff gemessen. Kommt es zum Anstieg der Sauerstoffperfusion im erkrankten Bereich auf über 40 mmHg ist die betroffene Person geeignet (16,86).

Das Ziel der HBO bei Osteomyelitis liegt im Anheben des für diese Erkrankung charakteristisch niedrigen pO_2 -Gehalts im Knochen. Steigt der pO_2 über 40 mmHg, kommt es zum Triggern von Neovaskularisation, der Normalisierung der Blut- und Sauerstoffversorgung, sowie zur Steigerung der Osteogenese über Osteoblasten- und Fibroblastenaktivierung (15,16,24,32,86,88,89). Auch im Kampf gegen die Erreger der Osteomyelitis ist die HBO durch synergistische Effekte auf einige antibiotische Substanzen und die Stimulation der leukozytären Phagozytose von Bedeutung (15,32,86–89).

In einem systematischen Review bzgl. des Einsatzes der HBOT bei der chronisch-refraktären Osteomyelitis analysierten Savvidou et al. insgesamt 419 PatientInnen aus 40 Studien u.a. hinsichtlich des Outcomes, Keimspektrums und der HBOT-Nebenwirkungen. Zu einem erfolgreichen Ansprechen und gleichzeitiger Rezidivfreiheit im Beobachtungszeitraum kam es in 73,5 % der Fälle. Aufgrund der niedrigen Rate an Komplikationen bzw. Nebenwirkungen stuften die Autoren die HBOT als sicher und gut tolerierbar ein. Der am häufigsten nachgewiesene Keim war *Staphylococcus aureus*. Trotz dieser ansprechenden Ergebnisse betonten die Autoren die Notwendigkeit der Durchführung von randomisiert-kontrollierten Studien zu dieser Thematik, um eine noch bessere Aussagekraft hinsichtlich der Effizienz der HBOT bei der chronisch-refraktären Osteomyelitis zu erlangen (90).

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse ist der Nachweis positiver Auswirkungen einer adjuvanten HBO-Therapie auf PatientInnen mit chronisch-refraktärer Osteomyelitis. Im Zuge dessen wurden auch Risikoprofile und die Anwendung diagnostischer Verfahren analysiert. Des Weiteren galt es auch Erkenntnisse hinsichtlich des HBO-Therapieschemas und in Zusammenschau mit den operativen Daten einen Überblick über das gesamte Therapieregime jedes einzelnen Patienten / jeder einzelnen Patientin inklusive des jeweiligen Outcomes zu erlangen.

2 Material und Methoden

2.1 Fragestellung, Analyseverfahren und Ethikvotum

Das Hauptziel dieser Studie galt dem Nachweis positiver Auswirkungen der HBO-Therapie auf PatientInnen mit chronisch-refraktärer Osteomyelitis. Dies erfolgte auch unter der Berücksichtigung patientenspezifischer Risikofaktoren, wie Rauchen, Diabetes, Immunsuppression und Hypertonus. Im Anschluss wurde ein Vergleich mit Daten aus der bereits vorliegenden Literatur gezogen. Zur Beantwortung dieser Fragestellung entschied man sich für ein retrospektives Analyseverfahren.

Nach Einholen eines Votums durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz und Erlangen eines positiven Bescheids (EK-Nummer: 30-078) konnte diese retrospektive Studie im Rahmen einer Diplomarbeit am LKH-Universitätsklinikum Graz, in freundlicher Zusammenarbeit zwischen der Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie und der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie, durchgeführt werden.

2.2 Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien

Über ein eigens an der Klinischen Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie angesiedeltes Patientenregister (LOTUS) konnten jene OsteomyelitispatientInnen, die eine Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff erhielten, identifiziert werden. Krankengeschichten und klinische Daten wurden aus dem Patientendokumentationssystem MEDOCS und – bei rezenteren Fällen – aus archivierten, noch nicht gescannten Krankenakten entnommen.

Alle PatientInnen, die aufgrund einer chronisch-refraktären Osteomyelitis eine HBOT absolvierten, wurden in die Endauswertung eingeschlossen. PatientInnen mit einer akuten Form der Osteomyelitis, einer Therapiedauer kürzer als zwei Wochen oder einer Therapieanzahl unter 20 Sitzungen berücksichtigte man in dieser retrospektiven Analyse nicht und schloss sie somit aus. Selbiges galt auch für PatientInnen, bei denen aufgrund mangelnder Daten keine Auswertung möglich war.

Dadurch konnten über einen Zeitraum von 18 Jahren (01.01.2000 bis 31.12.2017), mithilfe der Programme LOTUS und MEDOCS, 121 Personen (46 Frauen und 75 Männer) mit chronisch-refraktärer Osteomyelitis und begonnener HBOT identifiziert werden.

Die Zuweisung der PatientInnen zur HBOT erfolgte durch interne Kliniken/Abteilungen, sowie extern über niedergelassene Haus- und FachärztInnen oder andere Krankenhäuser. Bei allen ProbandInnen wurde vor Beginn der Therapie die Tauchtauglichkeit überprüft. Erst nach internistischer und HNO-ärztlicher Freigabe erfolgte die Zulassung zur HBOT. Die gesammelten Daten wurden an einem im Universitätsklinikum Graz lokalisierten, passwortgeschützten Computer, unter Berücksichtigung der aktuell gültigen Datenschutzrichtlinien, in eine Excel-Tabelle eingetragen und nach Beendigung der Datenerhebung für die Auswertung pseudonymisiert.

2.3 Zielgrößen und erhobene Daten

Die erhobenen Zielgrößen bzw. Daten lassen sich in fünf Gruppen einteilen (siehe Tab. 8 und Tab. 9):

- Allgemeine Nebenzielgrößen
- HBO-spezifische Daten
- Chirurgie-spezifische Daten
- Daten zum Therapieregime
- Daten zur klinischen Gesamtentwicklung

Tab. 8 – Daten Übersicht I

Allgemeine Nebenzielgrößen	
Epidemiologische Daten	Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI
Komorbiditäten, Risikofaktoren	Diabetes mellitus, Hypertonus, Rauchen, Immunsuppression Einteilung in Gruppen, je nach Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren
Ursache der Osteomyelitis	Iatrogen (OP, Punktion,...), posttraumatisch, hämatogen, andere Ursache
Lokalisation der Osteomyelitis	Lokalisiert: Körperseite, betroffener Knochen, genaue Lokalisation am betroffenen Knochen Multifokal: mehrere Knochen von der Osteomyelitis betroffen (mehrfache Lokalisation)
Ciorny-Mader-Klassifikation	Einteilung nach Stadien (Erhebung nicht möglich)
Zeitpunkt der Diagnose	Erstmalige Diagnoseerwähnung in einem Befund
Diagnosemethode	Röntgen, CT, MRT, Szintigraphie, DVT, Histopathologie
Keime	Erfassung der einzelnen Keime Zusammenfassung in Keimgruppen
Art der Keimgewinnung	Punktion, OP, Abstrich, Blutkultur (inkl. möglicher Kombinationen)
Medikamentöse Therapie	Antibiotika, Antimykotika, intraoperativ platzierte Antibiotikaketten, Erhebung einzelner Wirkstoffe
HBO-spezifische Daten	
HBO-Therapie	Sitzungsanzahl, Dauer der HBOT in Tagen, Dauer zwischen Diagnosestellung und HBOT-Beginn, Druck, Nebenwirkungen, Therapieabbruch
HBO-Kontrolle	Objektive Beschwerdebildbesserung (ObB) Subjektive Beschwerdebildbesserung (SubB)
Laborkontrolle	CRP (Initialwert, Endwert) Leukozyten (Initialwert, Endwert)
HBO-Dauertherapie	Mehr als 100 durchgeführte Sitzungen

Tab. 9 - Daten Übersicht II

Chirurgie-spezifische Daten	
Operationen	Anzahl der Operationen gesamt Anzahl der Operationen vor/nach HBOT-Beginn Operationsart (Curettage, Exzision / Dekortikation, Amputation,...)
Chirurgisches Follow-up	Zustandsentwicklung (wenn möglich an 2 Messpunkten) oder Loss of Follow-up (LOF) Dauer des Follow-up Zeitraums
Daten zum Therapieregime (= Operatives Vorgehen und HBO in Zusammenschau)	
Einteilung der PatientInnen in Therapiegruppen	Gruppe 0: Konservatives Vorgehen (= keine Operation im Beobachtungszeitraum) Gruppe 1: Operatives Eingreifen NUR vor HBOT Gruppe 2: Operatives Eingreifen sowohl vor, als auch nach der HBOT Gruppe 3: Vorgehen der HBO-Konditionierung (= HBO-Begleittherapie)
Daten zur klinischen Gesamtentwicklung	
Zustandsänderung (ZÄ) gesamt	Veränderung des klinischen Zustandsbildes über den gesamten Beobachtungszeitraum (= HBOT- Beginn bis Ende des Beobachtungszeitraumes)

2.4 Durchführung der Studie

2.4.1 Ablauf der HBO-Therapie

Die Durchführung der HBOT am Universitätsklinikum Graz erfolgte bei allen 121 PatientInnen in einer Multiplace-Kammer bei einem Druck von entweder 2,2 ATA über 120 min oder 2,5 ATA über 90 min. Die Festlegung der Druckhöhe bzw. Tauchtiefe wurde bei jeder Patientin / jedem Patienten von den freien Kapazitäten in der Druckkammer abhängig gemacht. Aus diesem Grund hat die Druckhöhe bzw. Tauchtiefe in dieser Studie keine medizinisch-wissenschaftliche Relevanz.

Der Nachweis einer morphologischen Befundregredienz am Ende der HBOT ist die Hauptzielgröße dieser Studie und dient der Quantifizierung der oben genannten positiven Auswirkungen der HBO. Die Hauptzielgröße wird objektive Beschwerdebildbesserung (ObB) genannt. Eine objektive Besserung der Beschwerden liegt vor, wenn im Verlauf der HBOT eine Befundbesserung in der Bildgebung (MRT, Szintigrafie, CT), eine Fistelrückbildung oder ein Rückgang der Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten) eintritt.

Die subjektiv (also von dem/der PatientIn selbst) empfundene Beschwerdebildbesserung (SubB; Nebenzielgröße) entspricht einem Rückgang der Schmerzsymptomatik anhand von Schmerzskalen, der Besserung einer etwaig vorhandenen Funktionseinbuße bedingt durch die Osteomyelitis oder einem gebesserten klinische Befinden nach der HBOT.

Der Informationsgewinn hinsichtlich ObB und SubB erfolgte mithilfe von Befunden (HBO, Chirurgie, Radiologie, etc.) vor und unmittelbar nach Beendigung eines HBOT-Zyklus. Hierbei achtete man besonders auf Änderungen in der Klinik des/der PatientIn, Laborparameter oder Verlaufskontrollen durch bildgebende Verfahren, sofern diese in ursächlichem Zusammenhang mit der chronisch-refraktären Osteomyelitis standen. Bei Durchführung mehrerer HBOT-Zyklen konnten oftmals mehrere Befunde zur ObB bzw. SubB erhoben werden. In diesen Fällen berücksichtigte man alle HBO-Befunde und entschied je nach Verlauf, ob es zu einer objektiven bzw. subjektiven Besserung der Beschwerden gekommen war oder nicht.

Da ambulante klinische Kontrollen und Kontrolltermine mittels bildgebender Verfahren meist nicht in unmittelbarem Zeitraum zueinander stattfanden, sondern erst mit einer Verzögerung von einigen Wochen, wurde das Datum in der Auswertung der Einfachheit halber gemittelt und als entsprechender Mittelwert vermerkt.

Bei rund 20 % (24 Personen) des Patientenkollektivs musste die HBOT als „abgebrochen“ gewertet werden, da die oben genannten Kriterien (mind. 20 Sitzungen, Therapiedauer länger als zwei Wochen, etc.) nicht erfüllt waren. Somit wurden diese ProbandInnen in den Berechnungen, die spezifisch das HBOT-Outcome betrafen, nicht berücksichtigt. In der deskriptiven Statistik der allgemeinen Nebenzielgrößen (siehe Tab.8) inkludierte man die Therapieabbrechenden sehr wohl, um so mehr Informationen bzgl. der verschiedenen Ursachen (Ätiologie), Keimspektren und Risikofaktoren zu gewinnen.

Die weiteren statistischen Analysen zwischen ObB und SubB einerseits, sowie andererseits zwischen ObB bzw. SubB und einzelnen Nebenzielgrößen (epidemiologische Parameter, HBO-spezifische Daten, etc.) konnten nur bei ca. 80 % (97 Personen) des Patientenkollektivs durchgeführt werden. Für diese Untersuchungen wurden der Chi-Quadrat-Test, sowie der T-Test für zwei verbundene Stichproben angewendet.

2.4.2 Follow-up nach beendeter HBO-Therapie

Um die Entwicklung des klinischen Zustandsbildes eines Patienten / einer Patientin auch nach Beendigung der HBOT noch verfolgen zu können, wurden ambulante Kontrollbefunde der Chirurgie herangezogen und ausgewertet. Insgesamt wurden zwei Messzeitpunkte mit folgenden Kriterien festgelegt:

Der chirurgische Messzeitpunkt Follow-up 1 ist definiert als erster Ambulanzbesuch nach Beendigung der HBOT. Voraussetzung dafür ist das Vorhandensein eines Zeitintervalls von mindestens einem Monat zwischen dem Ende der HBOT und dem ersten Ambulanzbesuch. Bei einem kürzeren Zeitintervall zwischen HBOT-Ende und erstem Ambulanzbesuch wurde dies als Kontrolle von Seiten der HBO gewertet.

Als zweiter chirurgischer Messpunkt (Follow-up 2 = Endbefund) ist der letzte auffindbare Befund hinsichtlich der Nachbehandlung definiert. In Fällen, bei denen lediglich ein Follow-up-Befund vorlag, wurde dieser als Endbefund (Follow-up 2) gewertet.

An beiden chirurgischen Messpunkten wurde das klinische Zustandsbild mit jenem nach Beendigung der HBOT verglichen. Die Einteilung der Zustandsänderungen war wie folgt:

- vollständige Heilung
- Besserung des Beschwerdebilds, aber keine vollständige Heilung nach HBOT-Ende
- keine Zustandsänderung nach HBOT-Ende
- Verschlechterung nach HBOT-Ende

Eine Beurteilung als „Loss of Follow-up“ (LOF) erfolgte bei einem Mangel an Befunden im Follow-up oder bei einem Zeitintervall von weniger als einem Monat zwischen HBOT-Ende und dem letzten auffindbaren Befund. Ebenso aus dem Follow-up ausgeschlossen wurden jene Personen mit einem HBOT-Abbruch. Diese Datensätze wurden zuerst mittels deskriptiver Statistik ausgewertet, bevor man sich komplexeren Fragestellungen widmete.

2.4.3 Chirurgie-spezifische Datenerhebung und Therapieregime

Aus chirurgischer Sicht galt es in dieser Analyse primär einen Überblick über die operativen Zahlen in dieser Studienpopulation zu gewinnen. Aus diesem Grund wurden anfangs die operativen Daten aller PatientInnen (inkl. Therapieabbrechende und LOF) erhoben und deskriptiv statistisch ausgewertet. Aus Gründen der Übersicht inkludierte man nur die Operationsarten der ersten sechs Eingriffe in die Datenerhebung. Es erfolgte die Gliederung der einzelnen OP-Techniken in Gruppen. Knochenexzision und Dekortikation wurden aufgrund ihres ähnlichen Prinzips in eine Gruppe zusammengefasst.

Nach Ausschluss jener Personen mit LOF und/oder einem HBOT-Abbruch teilte man die restlichen 61 Personen, unter Berücksichtigung des operativen Datenmaterials und der durchgeführten konservativen Maßnahmen (Antibiose, HBO), je nach Therapieregime in vier Therapiegruppen (Gruppe 0 bis 3) ein:

- Gruppe 0 = Konservatives Vorgehen (keine Operation im Behandlungszeitraum)
- Gruppe 1 = Operatives Eingreifen (ein- oder mehrmalig) NUR vor HBOT
- Gruppe 2 = Operatives Eingreifen (ein- oder mehrmalig) vor und nach HBOT
- Gruppe 3 = HBO-Konditionierung / -Begleittherapie

Der Begriff „HBO-Konditionierung“ ist in dieser Studie definiert als eine geplante präoperativ – ähnlich wie bei einer neoadjuvanten Chemotherapie – oder perioperativ – z.B. im Rahmen eines mehrzeitigen Operationsverfahrens – durchgeführte HBOT zur Reduktion des Entzündungsprozesses im betroffenen osteomyelitischen Knochen. Essentiell ist, dass die operativen Eingriffe bereits von Beginn an im Rahmen des Therapiekonzepts geplant waren und nicht, wie in Therapiegruppe 2, aufgrund einer Zustandsverschlechterung nach HBOT-Ende durchgeführt wurden.

2.4.4 Zustandsentwicklung über den gesamten Beobachtungszeitraum

Zu guter Letzt galt es die Entwicklung des klinischen Zustandsbildes über den gesamten Beobachtungszeitraum zu evaluieren. Zu diesem Zweck definierte man die Nebenzielgröße „Zustandsänderung (= ZÄ) gesamt“. In Zusammenschau mit den Befunden der HBO (SubB, ObB) und der Chirurgie (Follow-up) evaluierte man, ob sich der klinische Zustand am Ende des Beobachtungszeitraumes gegenüber jenem vor HBOT-Beginn, bedingt durch die gesetzten therapeutischen Maßnahmen, verbessert hatte oder nicht.

Diese Daten wurden deskriptiv statistisch ausgewertet und anschließend anhand des jeweilig durchgeführten Therapieregimes aufgeschlüsselt.

Weiters wurde das Outcome der Gruppen 1 bis 3 jeweils mit dem Outcome der Gruppe 0 verglichen. Das Ziel dieser Analyse lag darin, ein besseres Abschneiden der Gruppe 0 gegenüber den anderen Therapiegruppen (Gruppen 1 bis 3) im Hinblick auf das Outcome (ObB, SubB, Follow-up 2, ZÄ gesamt) nachzuweisen. Die einzelnen Outcome-Parameter wurden dafür getrennt, mittels dem Chi-Quadrat-Test, analysiert. Diese Vorgehensweise begründet sich darin, dass für jeden Parameter, aufgrund des retrospektiven Settings, Therapieabbruch und LOF, unterschiedliche Fallzahlen vorliegen.

2.5 Vorgehensweisen in der Erhebung und Auswertung spezieller Zielgrößen

2.5.1 Laborparameter (CRP und Leukozytenanzahl)

Die Entzündungsparameter CRP und Leukozytenanzahl wurden im Rahmen dieser Studie erhoben und im Verlauf beobachtet. Für beide Parameter legte man einen Start- (Initialwert) und Endwert fest. Der Initialwert ist definiert als letzter auffindbarer Laborwert vor HBOT-Beginn. Der Endwert ist als erster auffindbarer Laborwert unmittelbar nach dem Ende der HBOT festgelegt.

Die Entzündungswerte wurden zuerst auf relevante Veränderungen im Verlauf überprüft. Sobald mindestens einer der beiden Verlaufswerte außerhalb des Normbereichs lag, stufte man dies als relevante Veränderung ein. Waren die Parameter (CRP, Leukozytenanzahl) sowohl initial als auch am Ende innerhalb der Norm, galt die Veränderung als nicht relevant. Anschließend analysierte man den Verlauf von CRP und Leukozyten auch mittels eines T-Tests für 2 verbundene Stichproben. Das Ziel dieser Analyse war der Nachweis einer signifikanten Senkung der beiden Entzündungsparameter im Verlauf der HBOT.

2.5.2 Intervall zwischen Diagnosezeitpunkt und HBOT-Beginn

Das Zeitintervall zwischen Diagnosstellung und HBOT-Beginn konnte bei 112 Personen erhoben werden. Um einen allgemeinen Überblick zu gewinnen, wurde zuerst eine deskriptiv statistische Analyse (Mittelwert, Median etc.) des gesamten Kollektivs (n = 112) durchgeführt. Anschließend errechnete man selbige statistische Parameter (Mittelwert, Median etc.) nochmals exklusive der Therapieabbrechenden. Für diese Auswertung konnten die Daten von 88 Personen herangezogen werden.

Auf Basis der Datensätze dieser 88 Personen untersuchte man, ob PatientInnen mit einer Intervalldauer von über 48 Tagen zwischen Diagnosestellung und HBOT-Beginn ein signifikant schlechteres Outcome (ObB, SubB, Follow-up 2, ZÄ gesamt) aufweisen, als jene mit einem früheren Einsatz der HBOT in ihrem Therapieregime. Die dafür herangezogene Intervalldauer von 48 Tagen wurde nicht zufällig gewählt, sondern bildet den Median der Intervalldauer exklusive der Therapieabbrechenden. Die Analyse wurde mittels dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

2.5.3 Fragestellungen bzgl. Risikofaktoren und Ätiologie

In die Studie ist auch die Erhebung von vier Risikofaktoren (siehe Tab. 8) inkludiert. Ein Risikofaktor wurde nur als solcher gewertet, wenn zum Zeitpunkt der HBOT auch tatsächlich ein Risikoverhalten vorlag. Im weiteren Verlauf unterteilte man das Patientenkollektiv (n = 109) für spezielle Fragestellungen in drei Risikogruppen:

- Gruppe 1: ProbandInnen ohne Risikofaktoren
- Gruppe 2: ProbandInnen mit einem der vier Risikofaktor
- Gruppe 3: ProbandInnen mit 2 oder mehr der vier Risikofaktoren

Anhand dieser Risikogruppen galt es herauszufinden, ob sowohl zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, als auch zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ein signifikanter Unterschied im Outcome (ObB, SubB, Follow-up 2 und ZÄ gesamt) besteht. Diese Analysen (Gruppe 1 vs. Gruppe 2 und Gruppe 1 vs. Gruppe 3) wurden wiederum für jeden Outcome-Parameter getrennt durchgeführt. Als statistisches Verfahren kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz.

Nach Erhebung der Ätiologie der Osteomyelitis wurde das gewonnene Datenmaterial deskriptiv statistisch ausgewertet. Im Anschluss daran analysierte man die unterschiedliche Einflussnahme der verschiedenen ursächlichen Faktoren (siehe Tab. 8) auf das Outcome (ObB, SubB, Follow-up 2, ZÄ gesamt). Diese Auswertung erfolgte auch hier getrennt für alle Outcome-Parameter mittels dem Chi-Quadrat-Test.

2.5.4 Diagnostik und Cierny-Mader-Klassifikation

Im Zuge der Datenerhebung war es auch das Ziel, anhand klinischer und radiologischer Befunde, ein genaues Stadium der Osteomyelitis zu erheben und diese nach der Cierny-Mader-Klassifikation einzuteilen. Da in keinem Befund auf diese Klassifikation eingegangen wurde, musste auf deren Erhebung verzichtet werden.

Die Abklärung der einzelnen PatientInnen geschah mittels verschiedener bildgebender und/oder histopathologischer Verfahren. Hierbei galt es festzustellen, wie oft mittels der einzelnen Verfahren tatsächlich eine Osteomyelitis erkannt werden konnte. Diese Erhebung war in 111 Fällen möglich und wurde für jedes Diagnoseverfahren gesondert durchgeführt. Allerdings lässt sich in dieser Erhebung nicht differenzieren, ob die Osteomyelitis mittels einer bestimmten diagnostischen Methode nicht verifiziert werden konnte oder ob dieses Verfahren erst gar nicht zur Anwendung kam.

2.5.5 Vorgehensweisen in der Erhebung des Keimspektrums

Bei Vorliegen einer Keimgewinnungsart unter sterilen Kautelen (intraoperativ gewonnenes Knochenmaterial, intraoperativ gewonnener Abstrich, Punktion, Blutkultur) wurde das Keimspektrum oberflächlicher postoperativer Wundabstriche nicht in der Datenerhebung berücksichtigt, da hier von einer Kontamination durch die normale Hautflora auszugehen war.

Postoperative, oberflächliche Wundabstriche nahm man nur in die Datenerhebung auf, wenn keine anderen Befunde zu einer sterilen Keimgewinnung vorlagen, um so ein rudimentäres Bild hinsichtlich des Keimspektrums zu erhalten. Die Anwendung mehrerer Verfahren zur Probengewinnung wurde ebenfalls in den Daten vermerkt.

Nach Identifikation der einzelnen Keime erfolgte zur besseren Veranschaulichung eine Einteilung dieser in elf Gruppen (siehe Kap. 3.5.5, Abb. 13). Staphylococcus aureus und Pseudomonaden führte man aus ätiologischen Gründen separat auf. Das Vorhandensein eines multiresistenten Keims im Spektrum wurde ebenfalls vermerkt.

2.5.6 Antimikrobielle Substanzen

Im Rahmen der Studie wurden bei jedem Patient / jeder Patientin alle zur Behandlung der Osteomyelitis eingesetzten antibiotischen bzw. antimykotischen Substanzen erhoben, da häufig Änderungen in der bestehenden antimikrobiellen Mono- oder Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Ein Grund dafür konnte z.B. eine zusätzliche Abschirmung oder die Anpassung des Therapieregimes an die vorliegenden Antibiogramme sein. Ob die neu verabreichten Wirkstoffe nun im Sinne einer Erweiterung oder einer Umstellung des Therapieregimes appliziert wurden, ließ sich nicht genauer differenzieren.

2.6 Statistische Auswertung

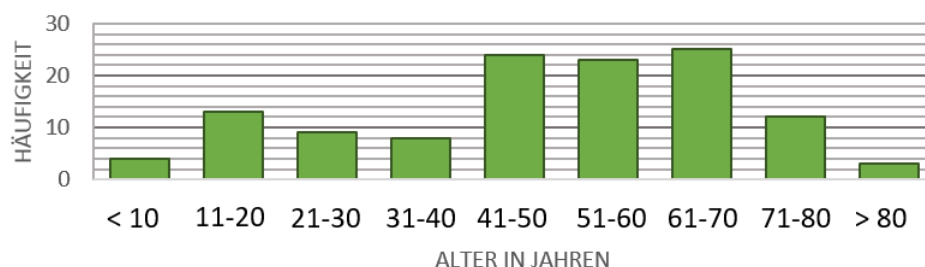
Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe des Programms STATA (Version 15, Stata Corp., College Station, TX, USA). Neben der deskriptiven Statistik wurden unter anderem auch der T-Test sowohl für unabhängige Stichproben als auch für abhängige Stichproben (paired T-Test) und der Chi-Quadrat-Test angewendet. Als statistisch signifikant galt hierbei ein p-Wert kleiner 0,05.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Epidemiologische Daten der Studienpopulation

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation (n = 121 Personen) liegt bei rund 48 (Standardabweichung +/- 20,3 Jahre), der Median bei 52 Jahren. Die Altersspannweite der Population beträgt 80 Jahre (6 Jahre – 86 Jahre). Der Body-Mass-Index (BMI) wurde zur Vervollständigung der epidemiologischen Daten errechnet. Diese Bestimmung konnte bei 93 ProbandInnen durchgeführt werden. Der Mittelwert lag hier bei rund 25,08 kg/m² mit einer Standardabweichung von +/- 4,89.

Abb. 11 - Altersverteilung der Studienpopulation



3.2 Ergebnisse HBO-spezifischer Daten

3.2.1 Setting, Wartezeit und Nebenwirkungen

Insgesamt konnte in rund 80 % der Fälle (n = 121 Personen) Datenmaterial bzgl. des HBO-Outcomes akquiriert werden. Die Anzahl der durchgeführten HBO-Sitzungen pro Person variiert in dieser Studienpopulation (n = 97 Personen) von mindestens 20 bis zu 231 HBOT-Sitzungen. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Sitzungsanzahl pro PatientIn von 42. Eine Anzahl von mehr als 100 Sitzungen (= HBO-Dauertherapie) erhielten vier PatientInnen (3,31 %). Nebenwirkungen, wie z.B. das Barotrauma, traten lediglich in 3,31 % (n = 121 Personen) auf, worauf drei der vier Betroffenen die Therapie abbrachen.

Bei 112 Personen lag die Wartezeit auf eine HBOT nach Diagnosestellung im Mittel bei 314 Tagen (= ca. 10 Monate). Die minimale Wartezeit lag bei null Tagen und entspricht somit einem HBOT-Beginn noch am Diagnosetag. Die längste Zeitdauer zwischen Diagnosestellung und HBOT-Beginn betrug 13.609 Tage (= ca. 37 Jahre). Berücksichtigt man den etwas aussagekräftigeren Median wurde bei der Hälfte dieses Patientenkollektivs innerhalb von 34 Tagen nach Diagnosestellung eine HBOT initiiert.

3.2.2 Objektivierbare klinische Zustandsänderungen und subjektives Befinden nach absolvierter HBOT

Bei 40 PatientInnen konnte die Hauptzielgröße ObB (HBO-Endpunkt) erhoben werden. Nach Abschluss der HBOT ließ sich bei 28 PatientInnen (70 %) eine deutliche Befundbesserung der Osteomyelitis, entsprechend der oben genannten Kriterien (bildgebende Verfahren, Laborparameter etc.), objektivieren.

Befunde über das subjektive Befinden unmittelbar nach dem HBOT-Ende (SubB) waren bei 71 PatientInnen zu erheben. Von einer subjektiv empfundenen Besserung der Beschwerden (z.B.: Linderung der Schmerzsymptomatik, Minderung von Funktionseinbußen, Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens etc.) berichteten 65 ProbandInnen (91,5 %). Lediglich sechs HBOT-AbsolventInnen (8,5 %) gaben keine Änderungen oder eine Verschlechterung ihres Empfindens an.

Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test zwischen ObB und SubB ergab keinen Zusammenhang ($p = 0,34$). Auch im Hinblick auf weitere Parameter (Geschlecht, Alter, BMI, Dauer zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn, HBOT-Anzahl) konnte weder für die ObB, noch für die SubB ein Zusammenhang gefunden werden.

Ebenso wiesen PatientInnen mit einer Intervalldauer von über 48 Tagen zwischen Diagnosestellung und HBO-Therapiebeginn kein schlechteres Outcome (ObB, SubB, Follow-up 2, ZÄ gesamt) auf, als jene mit einem früheren Einsatz der HBOT. Der Chi-Quadrat-Test ergab hier für keinen der Outcome-Parameter eine statistische Signifikanz.

3.2.3 Dynamik der Laborparameter

Die Entwicklung des Entzündungsparameters CRP bzw. der Leukozytenzahl unmittelbar vor und nach der HBOT wurde in 39 bzw. 38 Fällen beobachtet. Während es in acht Fällen (20,5 %) zu keiner relevanten Veränderung des CRPs kam, wiesen vier PatientInnen (10,3 %) einen deutlichen Anstieg über den Normbereich hinaus bzw. im Vergleich zum Initialparameter auf. In 69,2 % (27 ProbandInnen) kam es zu einer deutlichen Senkung des CRP-Wertes.

Der T-Test für 2 verbundene Stichproben ergab zwischen dem initialen CRP-Wert und dem CRP-Endwert einen signifikanten Unterschied (zweiseitige Signifikanz: $p = 0,028$). Auch bei der Leukozytenzahl unterschied sich der Initialwert vom Endwert signifikant (zweiseitige Signifikanz: $p = 0,007$). Diese Ergebnisse sind im Sinne einer deutlichen Senkung der CRP- und Leukozytenwerte nach der HBOT zu interpretieren.

3.3 Ergebnisse Chirurgie-spezifischer Daten

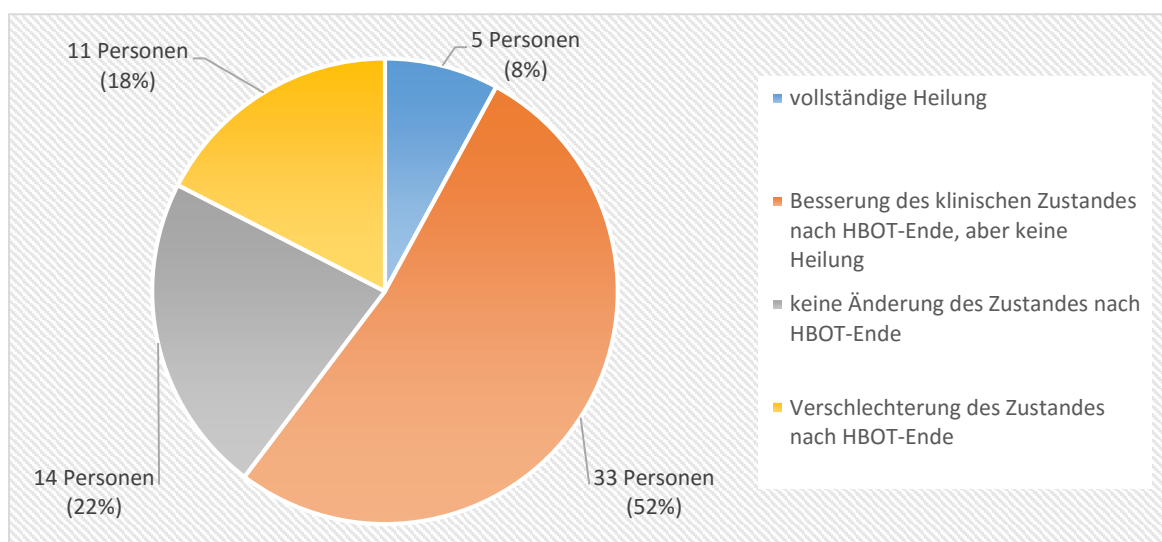
3.3.1 Zustandsentwicklung nach beendeter HBOT (Follow-up 2)

Die Entwicklung des klinischen Zustandes nach beendeter HBOT bis zum Ende des Beobachtungszeitraums konnte bei 63 Personen (52 %) des Gesamtkollektivs ($n = 121$) erhoben werden. In den restlichen 58 Fällen (48 %) war eine Evaluierung hinsichtlich der Entwicklung des klinischen Zustandes aufgrund eines Therapieabbruchs oder eines LOF, nicht möglich.

Rund 60 % (38 Personen; $n = 63$) zeigten eine wesentliche Besserung ihrer Erkrankung oder konnten sogar geheilt werden. In 17,5 % (11 PatientInnen) kam es nach HBOT-Ende zu einer neuerlichen Verschlechterung der Beschwerden. Eine genaue Aufschlüsselung ist in Abb. 14 zu finden.

Die Dauer des Beobachtungszeitraums erstreckte sich von mindestens 30 Tagen bis zu einem Maximum von 5417 Tagen (ca. 14 Jahre und 10 Monate). Berücksichtigt man in dieser Hinsicht den etwas aussagekräftigeren Median, beträgt die Beobachtungsdauer „im Mittel“ 453 Tage (= knapp 15 Monate).

Abb. 12 – Klinische Zustandsentwicklung nach HBOT-Ende (Follow-up 2)



3.3.2 Operative Daten und Therapieregimegruppen

Anhand des vorliegenden Datenmaterials ließen sich in 90 % (109 Personen; n = 121) der Fälle Informationen hinsichtlich des operativen Vorgehens gewinnen. Die Gesamtanzahl an Operationen pro ProbandIn schwankte im Beobachtungszeitraum zwischen 0 und 11. Im Durchschnitt wurden pro Person zwei Operationen (Mittelwert: 1,9) durchgeführt.

Die Knochenexzision/-dekortikation kam in dieser Studienpopulation am öftesten zur Anwendung. Die Curettage war die zweithäufigste, durchgeführte Methode. In Abb.18 ist eine Detailaufschlüsselung der verschiedenen Operationsarten veranschaulicht.

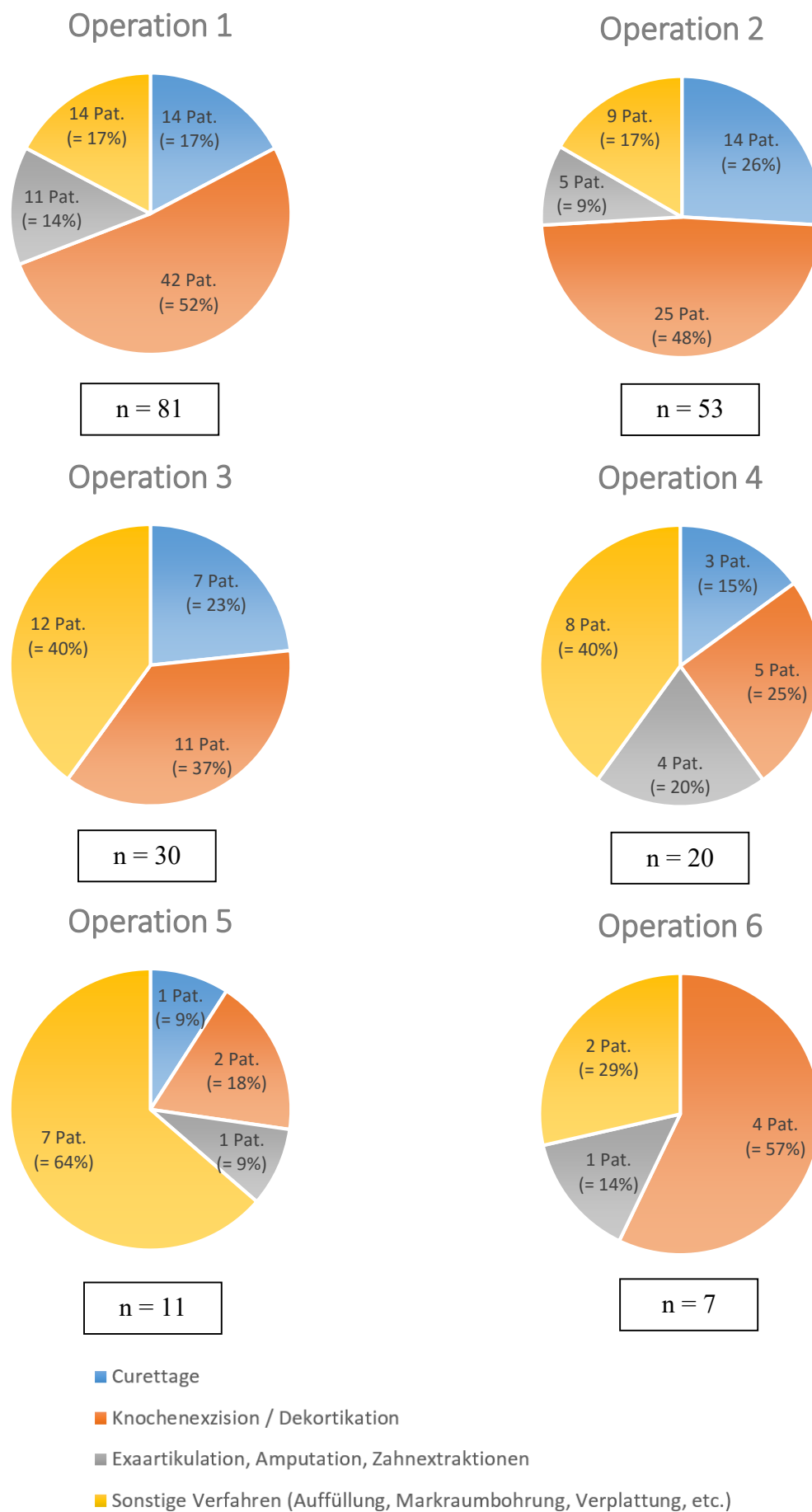
Blickt man auf das Gesamtkollektiv (n = 109) musste sich knapp ein Viertel (27 Personen) keiner operativen Sanierung unterziehen. Weitere 34 Personen (31,2 %) erhielten nur vor HBOT-Beginn eine oder mehrere operative Sanierungen. Nach der HBOT mussten sich diese PatientInnen im Beobachtungszeitraum keiner Operation mehr stellen.

In 36,7 % (40 PatientInnen) erfolgte zumindest nach dem HBOT-Ende, meist aber auch schon vor HBOT-Beginn, mindestens ein operativer Eingriff. Bei den restlichen acht PatientInnen (7,3 %) entschied man sich von vornherein für ein kombiniertes Vorgehen aus Operation und HBOT (HBO-Konditionierung).

Nach Ausschluss der HBO-Therapieabbrechenden, sowie jener Personen mit LOF, erfolgte die Einteilung der übrigen 61 PatientInnen in die vier Therapiegruppen (Gruppe 0 bis 3):

Gruppe 0 (= konservatives Vorgehen):	9 Personen	(14,75 %)
Gruppe 1 (= operatives Eingreifen NUR vor HBOT):	18 Personen	(29,51 %)
Gruppe 2 (= operatives Eingreifen vor und nach HBOT):	29 Personen	(47,54 %)
Gruppe 3 (= HBO-Konditionierung / -Begleittherapie):	5 Personen	(8,20 %)

Abb. 13 - Aufschlüsselung der Operationsverfahren von Operation 1 bis 6



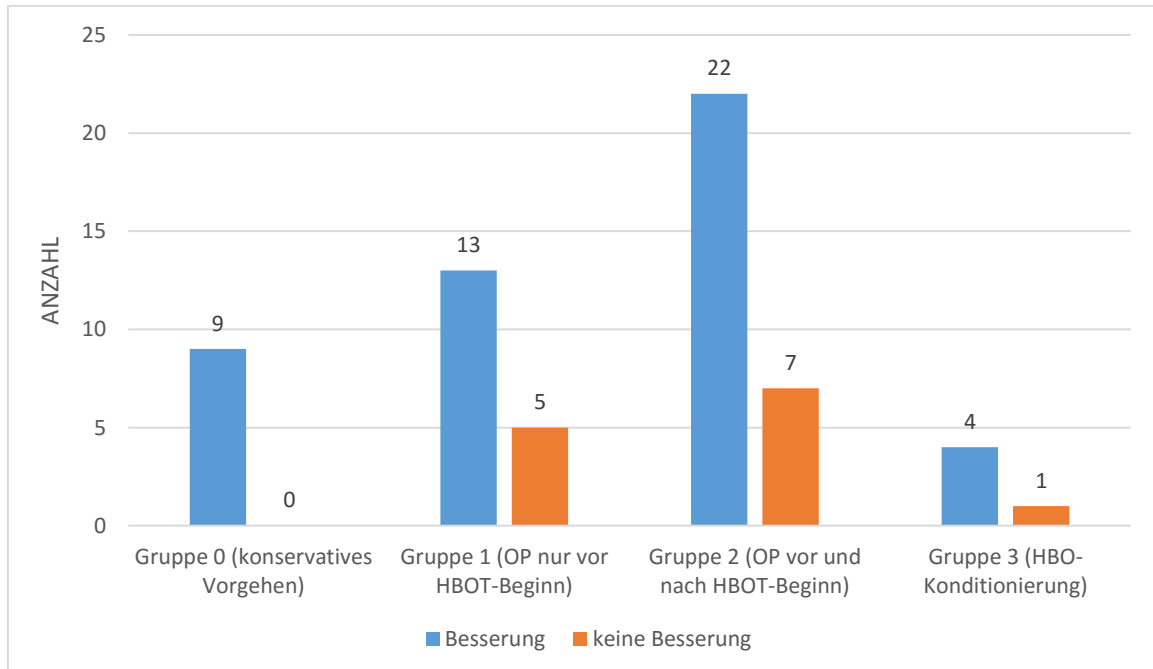
3.4 Klinische Gesamtentwicklung unter Berücksichtigung des Therapieregimes

Von den 61 Personen, bei denen die Auswertung der klinischen Zustandsentwicklung über den gesamten Beobachtungszeitraum (ZÄ gesamt) durchgeführt werden konnte, zeigten am Ende des Beobachtungszeitraumes 78,7 % (48 PatientInnen) eine deutlich gebesserte Klinik verglichen mit dem Zustand vor HBOT-Beginn.

Bei 13 Personen (21,3 %) trat längerfristig, sowohl klinisch-subjektiv als auch objektiv, keine Verbesserung der Beschwerden ein. Die Gesamtentwicklung unter Berücksichtigung der oben angeführten Therapiegruppen (Gruppe 0 bis 3) ist in Abb. 16 dargestellt.

In den Vergleichsuntersuchungen der Gruppe 0 mit den Gruppen 1, 2 bzw. 3 ergab sich für die jeweiligen Outcome-Parameter (ObB, SubB, Follow-up 2, ZÄ gesamt) kein wissenschaftlich relevanter bzw. signifikanter Unterschied. Ein besseres Abschneiden der Gruppe 0 gegenüber den anderen Therapiegruppen konnte somit nicht belegt werden.

Abb. 14 - Gesamtentwicklung des Zustandes nach Therapiegruppen



3.5 Resultate allgemeiner Nebenzielgrößen

3.5.1 Analysen hinsichtlich der erhobenen Risikofaktoren

Die Erhebung der vier Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonus, Rauchen, Immunsuppression), sowie deren anschließende Einteilung in die drei genannten Risikogruppen war bei 109 Personen (90 %; n = 121) möglich.

Die detaillierten Aufschlüsselungen diesbezüglich sind in Abb. 17 und 18 ersichtlich.

Abb. 15 - Detailaufschlüsselung Risikofaktoren

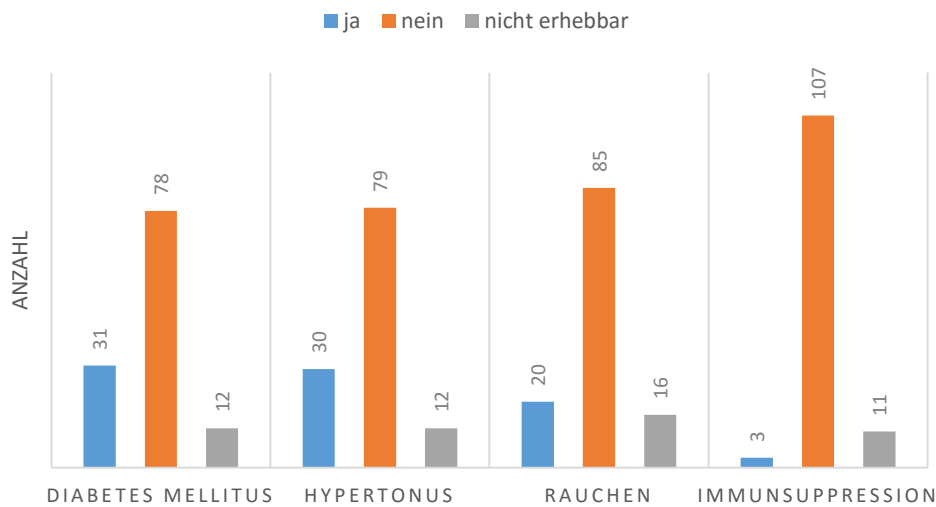
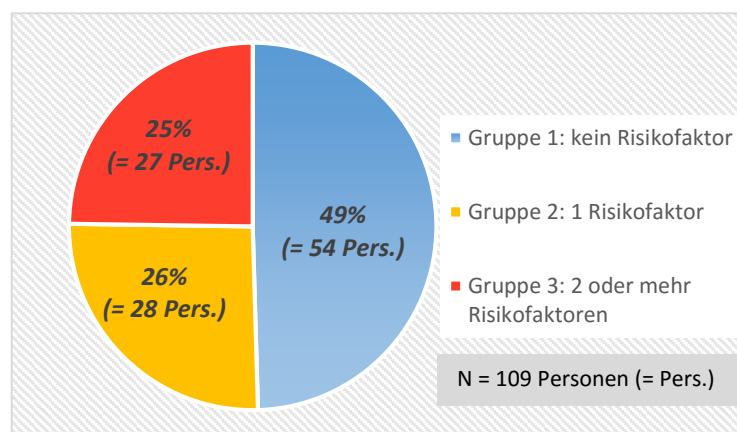


Abb. 16 - Risikofaktorgruppen



Im statistischen Vergleich der Risikogruppen zeigte sich weder zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, noch Gruppe 1 und Gruppe 3 ein signifikanter Unterschied bei den einzelnen Outcome-Parametern (ObB, SubB, Follow-up 2 und ZÄ gesamt). So konnte z.B. Gruppe 1 weder im Vergleich mit Gruppe 2, noch mit Gruppe 3 in Bezug auf die Hauptzielgröße ObB besser abschneiden.

3.5.2 Ursächliche Ereignisse für die Entstehung der Osteomyelitis

Die Ätiologie der chronischen Osteomyelitis wurde bei allen 121 Personen analysiert. In knapp 30 % (36 PatientInnen) konnte die chronische Osteomyelitis auf iatrogene Ursachen, wie z.B. elektive Operationen (Prothesenimplantationen, Plattenentfernungen etc.), Punktionen oder Zahnextraktionen, zurückgeführt werden. Eine weitere große Gruppe war mit 22,3 % (27 PatientInnen) jene der traumatisch bedingten Osteomyelitiden (z.B.: offene oder geschlossene Frakturen).

Eine hämatogene Ursache ließ sich bei elf ProbandInnen (9,1 %) nachweisen. Andere Faktoren, wie eine fortgeleitete Entzündung (z.B.: im Rahmen einer Otitis externa) oder die Entwicklung einer Osteomyelitis im Rahmen eines diabetischen Fußsyndroms, stellten bei 23 PatientInnen (19 %) die Ursache der Osteomyelitis dar. In 24 Fällen (19,8 %) war es nicht möglich auf eine bestimmte Ätiologie anhand der Befunde zu schließen.

Eine unterschiedliche Beeinflussung des Outcomes (ObB, SubB, Follow-up 2, ZÄ gesamt) durch die verschiedenen oben genannten Ursachen ließ sich nicht bestätigen. Daher weist beispielsweise eine iatrogen ausgelöste Osteomyelitis weder ein signifikant besseres noch schlechteres Outcome auf als eine traumatisch bedingte Entzündung des Knochens. Ursache und Outcome verhalten sich also unabhängig voneinander.

3.5.3 Lokalisationsspektrum der Osteomyelitis im Patientenkollektiv

Die häufigste Lokalisation der Osteomyelitis war bei ca. einem Drittel (40 Personen) des Patientenkollektivs (n = 121 Personen) der Kiefer. Ein weiterer erheblicher Prozentsatz von 19,8 % (24 PatientInnen) präsentierte sich mit einer Manifestation der Erkrankung in der Fußregion. Eine Tibiaosteomyelitis wurde bei 20 PatientInnen (16,53%) behandelt. Neben dem Hauptlokalisationsort lagen bei 15 ProbandInnen (12,4 %) auch in anderen Knochen entzündliche Veränderungen vor (= multifokale Osteomyelitis).

Eine genaue Aufschlüsselung der einzelnen Lokalisationen ist in Tab.10 ersichtlich.

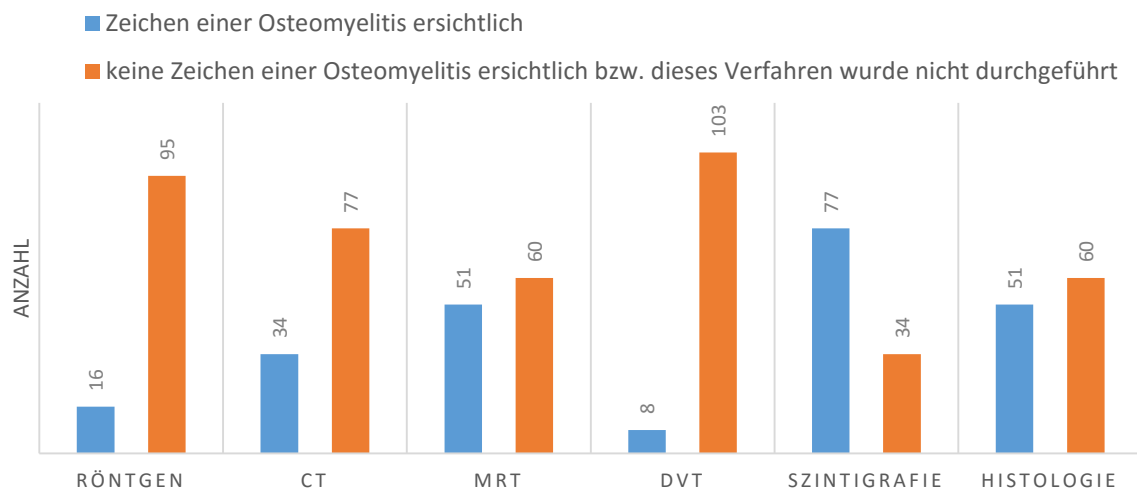
Tab. 10 - Lokalisationen der Osteomyelitis im erhobenen Patientenkollektiv

LOKALISATION	HÄUFIGKEIT	
	absolut	relativ
Kiefer	40	33,06 %
Fuß	24	19,83 %
Tibia	20	16,53 %
Clavicula	8	6,61 %
Schädel	8	6,61 %
Sternum	6	4,96 %
Femur	5	4,13 %
Hüfte	3	2,48 %
Sonstige (Humerus, Fibula, Radius, Rippe)	5	4,13 %
Lokalisation nicht zu erheben	2	1,65 %

3.5.4 Diagnostische Methoden (Bildgebung und Histopathologie)

Die gesonderte Erhebung für die einzelnen diagnostischen Mittel ergab, dass szintigrafisch bei 77 Personen (69,4 %; n = 111) eine Osteomyelitis in Zusammenschau mit anderen Befunden bestätigt oder zumindest verdächtigt werden konnte. Sowohl mithilfe der MRT, als auch mittels histopathologischer Verfahren konnte die Osteomyelitis jeweils in 51 Fällen (45,9 %; n = 111) diagnostiziert werden. Eine genaue Aufschlüsselung diesbezüglich ist in Abb. 12 ersichtlich.

Abb. 17 - Aufschlüsselung bildgebende Diagnostik und Histologie



3.5.5 Analyse des Keimspektrums

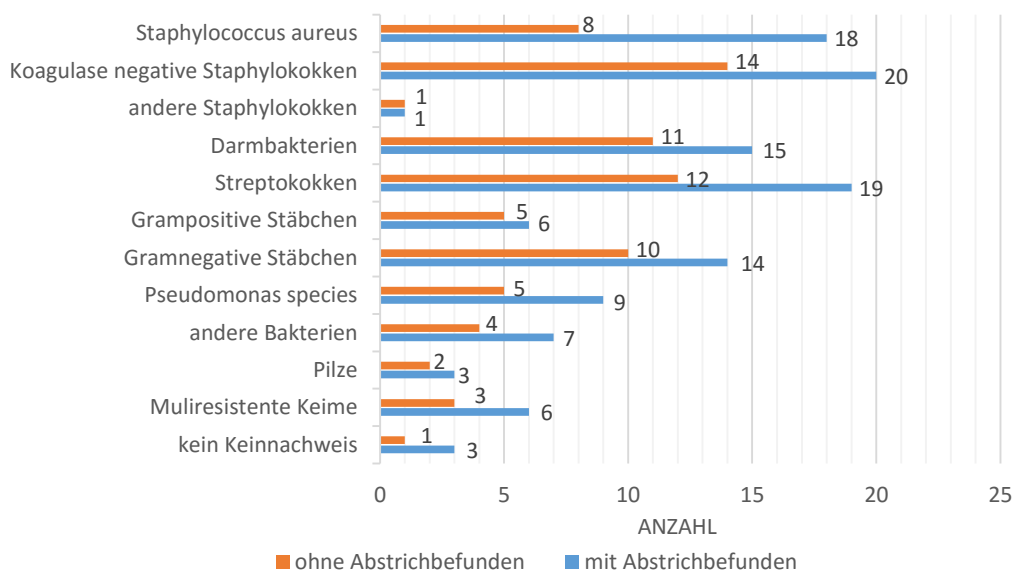
Im Zuge der Studie konnte(n) bei 63 PatientInnen die Keimgewinnungsart(en) festgestellt werden, wovon es sich in knapp 54 % (34 Personen) um intraoperatives, steril gewonnenes Probenmaterial handelte. Addiert man die Anzahl an durchgeführten Blutkulturen und Punktionen dazu, liegt in insgesamt 37 Fällen (58,7 %) ausschließlich steril gewonnenes Probenmaterial vor. In 36,5 % (23 ProbandInnen) waren nur Abstriche aus Fisteln oder Operationswunden auffindbar. Bei drei Personen (4,7 %) konnte das Ergebnis steril gewonnener Proben nicht von jenem der Hautabstriche differenziert werden.

Insgesamt wurden 59 verschiedene Keime (inkl. der Abstrichbefunde) identifiziert. Ein entsprechendes Keimspektrum ließ sich bei 64 ProbandInnen nachweisen. Die am häufigsten isolierten Einzelkeime waren:

1. Staphylococcus aureus: in 17 von 64 Keimspektren (26,6 %)
2. Staphylococcus epidermidis: in 16 von 64 Keimspektren (25 %)
3. Pseudomonas aeruginosa: in 8 von 64 Keimspektren (12,5 %)

In Abb. 13 ist die Einteilung der einzelnen Keime in die entsprechenden Keimgruppen mit den jeweiligen Häufigkeiten (inkl. und exkl. der Abstrichbefunde) veranschaulicht.

Abb. 18 – Aufschlüsselung nach Keimgruppen inkl. und exkl. der Abstrichbefunde



3.5.6 Antimikrobielle Substanzen

Wie bereits erwähnt, war bei den einzelnen Personen lediglich die Erhebung aller, im Zuge der jeweiligen Osteomyelitistherapie, verabreichten Antibiotika möglich. Insgesamt kamen 35 verschiedene antibiotische und zwei antimykotische Wirkstoffe bei 106 ProbandInnen zum Einsatz.

Die 35 antibiotischen Substanzen waren 21 unterschiedlichen Antibiotikagruppen zuzuordnen. Der am meisten verabreichte antibiotische Wirkstoff war das Lincosamid Clindamycin, welches mehr als die Hälfte (56,6 %) der PatientInnen zur Therapie ihrer Osteomyelitis erhielt. An zweiter Stelle folgen die Penicilline, die 47 Personen (44,3 %) verabreicht bekamen, wobei hier anzumerken ist, dass allein in 30 dieser 47 Fälle die Substanz Amoxicillin-Clavulansäure eingenommen wurde.

Ciprofloxacin, einen Vertreter der Gruppe-2-Fluorochinolone, verabreichte man in 18,9 % (20 Personen). Neben der oralen bzw. intravenösen Applikation der Antibiotika bekamen sechs PatientInnen (5,7 %) eine Antibiotikakette mit Gentamicin implantiert. In Tab. 11 sind die einzelnen Gruppen genau aufgeschlüsselt.

Tab. 11 - Antibiotika Übersicht

Antibiotikum	Anzahl der Verabreichungen
Clindamycin	60 von 106 (56,6 %)
Penicilline	47 von 106 (44,3 %)
Ciprofloxacin	20 von 106 (18,9 %)
Fosfomycin	15 von 106 (14,2 %)
Metronidazol	12 von 106 (11,3 %)
Fusidinsäure	12 von 106 (11,3 %)
Cefuroxim	12 von 106 (11,3 %)
Moxifloxacin	11 von 106 (10,4 %)
Rifampicin (in Kombination)	9 von 106 (8,5 %)
Carbapeneme	8 von 106 (7,5 %)
Aminoglykoside	8 von 106 (7,5 %)
Tetracycline	7 von 106 (6,6 %)
Linezolid	7 von 106 (6,6 %)
Cephalosporine 3. Generation	7 von 106 (6,6 %)
Cephalosporine 1. Generation	5 von 106 (4,7 %)
Glykopeptide	3 von 106 (2,8 %)
Sulfonamide	3 von 106 (2,8 %)
Makrolide	2 von 106 (1,9 %)
Daptomycin	2 von 106 (1,9 %)
Cephalosporine 5. Generation	2 von 106 (1,9 %)
Monobactame	1 von 106 (0,9 %)

4 Diskussion

4.1 Ergebnisanalyse und Vergleich mit der aktuellen Literatur

Gemäß der aktuellen Literatur und den Ergebnissen zahlreicher retrospektiver Analysen zur Therapie der chronischen Osteomyelitis, wird die HBOT als eine erweiternde, komplikationsarme Therapieform bei Versagen der Standardtherapie (Kombination aus chirurgischem Debridement und antibiotischer Therapie) gesehen. Man muss also festhalten, dass in vielen Fällen bereits initial sehr komplizierte, multifaktoriell beeinflusste Krankheitsverläufe vorliegen, die letztendlich zum Versagen der Standardtherapie führen und damit eine komplexe Ausgangssituation für eine adjuvante HBOT schaffen.

Anhand der Studienresultate lassen sich positive Auswirkungen einer zusätzlichen HBOT in der Behandlung der chronisch-refraktären Osteomyelitis erkennen bzw. bestätigen. In 75 % (28 Personen; n = 40) der Fälle konnte eine Verbesserung mittels bildgebender Verfahren objektiviert werden. Ebenso berichteten 65 Personen (91,5 %; n = 71) über eine deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik und des subjektiven Befindens bzw. der Lebensqualität. Die Gesamtentwicklung des klinischen Zustandes (ZÄ gesamt) stellt zusätzlich ein Indiz für die positiven Auswirkungen der HBOT dar. So kam es bei allen ProbandInnen (n = 9), die ein rein konservatives Therapieregime (Gruppe 0) erhielten, zu einer Besserung oder Heilung der Osteomyelitis. Auch in Therapiegruppe 1 verbesserte sich der klinische Zustand in 72 % (13 PatientInnen; n = 18) der Fälle. Unter Berücksichtigung aller Therapiegruppen kam es am Ende des Beobachtungszeitraums in 48 Fällen (78,7%; n = 61) zu einer Besserung des Zustandes.

Vergleicht man diese genannten Zahlen mit jenen der aktuellen Literatur, so lassen sich die Ergebnisse im Hinblick auf das Outcome durchaus miteinander in Einklang bringen. Savvidou et al. berichten beispielsweise in ihrem 2018 erschienen systematischen Review über ein erfolgreiches Outcome bei 308 OsteomyelitispatientInnen (73,5 %; n = 419), welche zusätzlich zur Standardtherapie auch eine adjuvante HBOT erhielten. Die dortige Studienpopulation wurde aus insgesamt 20 Kohortenstudien (sechs prospektive und 14 retrospektive Studien), sowie 20 Fallstudien akquiriert (90). Ähnliche Zahlen veröffentlichten auch Chen et al. 2003 in einer retrospektiven Patientenanalyse von 14 PatientInnen mit einer Tibiaosteomyelitis. Eine komplette Remission konnte hier in 79 % der Fälle verzeichnet werden. Das rezidivfreie Intervall betrug im Schnitt 15 Monate (22).

Im Jahr 2004 konnten Chen et al. ein noch erfolgreicherer Ansprechere auf eine Kombination aus Standard- und HBO-Therapie bei PatientInnen mit einer Femurosteomyelitis nachweisen. Die Ansprechrate lag hier bei 92 % (n = 13) (23).

Der in dieser retrospektiven Analyse festgestellte signifikante Rückgang der Entzündungsparameter (Leukozyten, CRP) ist ebenfalls von höchster Relevanz. Dieser ist als weiterer Hinweis auf die positiven Auswirkungen der HBOT in der Behandlung chronischer OsteomyelitispatientInnen zu interpretieren. Allerdings muss dieses Ergebnis, bei einer durchschnittlichen Anzahl von 36 Sitzungen pro PatientIn und der damit verbundenen langen Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und –ende, etwas relativiert werden. Aussagekräftiger wäre wohl eine Bestimmung der Entzündungswerte vor und nach jeder einzelnen Therapiesitzung, um so einen kontinuierlichen Trend zu erhalten.

Obwohl von Seiten der UHMS eine Mindestanzahl von 40 Tauchgängen in Kombination mit einer Antibiose zur Gewährleistung einer suffizienten Therapie empfohlen wird, lässt sich bei Durchsicht der vorhandenen Literatur allgemein festhalten, dass dies doch als eher hoch gesteckte Grenze zu sehen ist. Tatsächlich wird nur in den wenigsten Studien, die von der UHMS geforderte Mindestsitzungsanzahl erreicht. Sander et al. empfehlen die Anzahl der benötigten Behandlungen abhängig von der Schwere der Erkrankung zu machen und erachten 20 – 40 Behandlungen zur Linderung der Symptomatik als ausreichend (84). Dominik Maurer bringt darüber hinaus noch die Problematik der Compliance bei langer Therapiedauer ins Spiel (15). Diese Meinung wird durch die gewonnenen Erfahrungswerte in dieser Studie bestätigt. Vor allem für einige ambulant geführte PatientInnen, stellte die tägliche, oft relativ weite Anreise bei gleichzeitig hoher Sitzungszahl einen Grund für den Therapieabbruch dar. In Anbetracht dieser Tatsachen lässt sich also festhalten, dass die geforderte Mindestanzahl von 20 bzw. der Durchschnittswert von 36 Therapiesitzungen in dieser Studie einer angemessenen und repräsentativen Größe entspricht.

In Puncto Nebenwirkungen und Komplikationen der HBO kann dem allgemeinen Tenor der Literatur, dass es sich um eine sichere und komplikationsarme Therapiemethode handle, nur entsprochen werden (1,15,23,87,90). Nur bei vier Personen (3,31 %, n = 121) traten unerwünschte Wirkungen auf. Dennoch sollte auf mögliche therapiebedingte Nebenwirkungen geachtet werden, kann es doch jederzeit zu ernstzunehmenden Komplikationen, wie dem Barotrauma oder epileptischen Anfällen, kommen (90).

4.2 Qualitätsbeurteilung und limitierende Faktoren

Bedingt durch das retrospektive Studiensetting ergab sich eine gewisse Unvollständigkeit aller Datensätze. Dies war vor allem im Outcome (ObB, SubB, Follow-up 2, ZÄ gesamt) ersichtlich, da hier nicht immer alle Parameter erhoben werden konnten und sich somit für jeden Parameter unterschiedliche Fallzahlen ergaben.

Ein weiterer Faktor, der ebenso auf die Unvollständigkeit der Daten einwirkte, war die hohe Anzahl an externen Zuweisungen (andere Krankenhäuser, niedergelassene Haus- und Fachärzte), sowie die hohe Anzahl an unterschiedlichen zuweisenden Fachrichtungen bzw. Abteilungen. Vor allem die daraus resultierenden unterschiedlichen Vorgehensweisen in der Behandlung (Therapieregime), verlieh jedem einzelnen Fall eine individuelle Komplexität. Dies schlägt sich auch in einer oftmals sehr langen Intervalldauer zwischen Diagnosestellung und HBOT-Beginn nieder.

Ebenso war es hin und wieder nicht möglich auf extern erhobene (Kontroll-)Befunde zuzugreifen. Das uneinheitliche Kontrollvorgehen durch die HBO, Chirurgie oder anderen zuweisenden Einrichtungen stellt mit Sicherheit einen zusätzlichen Schwachpunkt dieser Studie dar, wenngleich versucht wurde die Daten diesbezüglich möglichst strukturiert und transparent aufzuarbeiten. Vor allem die Anwendung unterschiedlicher bildgebender Methoden (Szintigrafie, MRT, CT etc.) bei den Verlaufskontrollen der PatientInnen bewirkt eine gewisse Verzerrung des Ergebnisses. Außerdem sind, gemäß der Literatur, bei Verlaufsuntersuchungen der Osteomyelitis die nuklearmedizinischen Methoden gegenüber der MRT als vorteilhafter anzusehen (42,50,51).

Die variable Dauer der Beobachtungszeiträume in dieser Studie eröffnete die Möglichkeit, den Krankheitsverlauf (Remissionserhalt, Auftreten eines Rezidivs, etc.) nach dem Ende der HBOT über teilweise relativ lange Zeiträume (bis zu 15 Jahre) zu beobachten. Dadurch konnten auch Erkenntnisse hinsichtlich der Langzeitauswirkungen und Nachhaltigkeit der HBOT gewonnen werden. Aus diesem Grund wurde kein fixer Beobachtungszeitraum von z.B. zwei Jahren festgelegt.

Trotz der Tatsache, dass durch die Wahl eines retrospektiven Settings der Evidenzlevel sicherlich nicht mit jenem einer prospektiv, randomisierten Studie zu vergleichen ist, bieten die Ergebnisse doch einen guten allgemeinen Überblick zu dieser Thematik.

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass der hier akquirierte Datensatz eine sehr gute Basis für weitere vertiefende Untersuchungen bilden kann. Da das anfangs doch sehr unstrukturierte Datenmaterial relativ einfach und nachvollziehbar aufgearbeitet wurde, garantieren die Ergebnisse letztendlich eine ansprechende Zuverlässigkeit.

4.3 Ethische Aspekte

Wie auch schon viele andere Autoren angemerkt haben, ist die Durchführung einer prospektiv-randomisierten Studie aus ethischer Sicht als problematisch anzusehen. Hier geht es vor allem um die ethische Vertretbarkeit, ob man den OsteomyelitispatientInnen im Zuge eines prospektiv-randomisierten Settings eine HBO-Therapie vorenthalten darf oder nicht. Die Empfehlungen dieser Autoren gehen daher in Richtung der Durchführung großer randomisierter, standardisierter, multizentrischer Studien (23,26,85).

4.4 Anregungen und Ausblick

Diese retrospektive Analyse umfasst das größte, dem Autor in der Literatur bekannte Patientenkollektiv zur Thematik „Auswirkungen der HBOT auf PatientInnen mit chronisch-refraktärer Osteomyelitis“. Ein Grund dafür ist, dass die Outcome-Parameter unabhängig von der Lokalisation der Osteomyelitis ausgewertet wurden, da dies den Rahmen der Diplomarbeit gesprengt hätte. Allerdings besteht die Möglichkeit, auf Basis der hier gesammelten Daten, in einer weiterführenden Analyse aussagekräftige Ergebnisse zu den Effekten der HBOT auf die einzelnen Knochen zu erlangen.

Die gesammelten Erfahrungswerte bei der Durchführung dieser Analyse zeigen, dass eine Schwierigkeit für zukünftige Studien sicherlich auch darin liegt, die Effekte der HBOT auf die chronische Osteomyelitis adäquat messbar zu machen. Dies beginnt z.B. schon bei der Auswahl des richtigen bildgebenden Kontrollverfahrens, sowie einer möglichst kontinuierlichen Monitorisierung (TCOM, Laborwerte, etc.) der HBOT-PatientInnen. Berg et al. erörterten dahingehend bereits die Möglichkeit bei der Selektion der HBOT-KandidatInnen auch das transkutane Sauerstoffmonitoring (TCOM) zu berücksichtigen. Kommt es im Zuge dessen zu keinem Anstieg der Sauerstoffperfusion im betroffenen Gewebe, sollte die Person für eine HBOT abgelehnt werden, da hier ein ausreichendes Ansprechen auf die hyperbare Therapie als unwahrscheinlich gilt. Man könnte also schon vorweg mögliche Therapieversager herausfiltern und diesen umgehend ein adäquateres Therapieregime angedeihen lassen (16).

In Anbetracht dessen wäre eine weiterführende prospektive Studie vorstellbar, bei der PatientInnen mit einer leichten Verlaufsform der Osteomyelitis zuerst mittels TCOM hinsichtlich eines adäquaten Ansprechens auf die HBOT untersucht werden. In Abhängigkeit dieses Ergebnisses kommt es zur Unterteilung des Patientenkollektivs in zwei Kohorten:

Jene mit erfolgreichem Ansprechen auf die TCOM (positives Ansprechen) werden einer primär konservativen Therapie (Antibiose und HBO) zugeführt, bei negativem Ansprechen erfolgt die primäre Operation in Kombination mit einer i.v.-Antibiose (Standardvorgehen). Anhand dieser beiden Kohorten könnte man prospektiv evaluieren, ob im Outcome ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht. Bei Therapieversagen bzw. Verschlechterung des klinischen Zustandes bestünde demnach in der konservativen Therapiegruppe noch immer die Möglichkeit operativ einzugreifen.

4.5 Conclusio

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass anhand der Ergebnisse dieser Studie positive Auswirkungen einer zusätzlichen HBOT bei PatientInnen mit chronisch-refraktärer Osteomyelitis nur bestätigt werden können. Untermuert wird dies auch durch den signifikanten Rückgang der Entzündungsparameter im Rahmen der HBOT. Ebenso stehen die Zahlen des Outcomes (ObB, SubB, Follow-up 2, ZÄ gesamt) im Einklang zu jenen der aktuellen Literatur. Ein relevanter Neuheitswert kann durch die Studienergebnisse jedoch nicht vermittelt werden.

Das Anstreben eines rein konservativen Verfahrens (Kombination aus Antibiose und HBOT) zur Behandlung dieses Krankheitsbildes, kann, unter Berücksichtigung der limitierenden Faktoren, trotz vielversprechender Zahlen aus der Therapiegruppe 0 nicht empfohlen werden.

Nichtsdestotrotz geben diese Ergebnisse Anlass diesbezüglich weitere Untersuchungen bzw. Studien durchzuführen. Dies sollte, wenn möglich, in einem multizentrisch, randomisierten Setting inklusive einer Kontrollgruppe stattfinden, um dadurch Evidenzlevel und Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

5 Literaturverzeichnis

1. Maurer D. Hyperbare Oxygenation und Tauchmedizin: Einführung in Geschichte, Physik, Wirkungsweise und Anwendung. Wiesbaden: Springer Fachmedien; 2016.
2. Jamil MU, Eckardt A, Franko W. Hyperbare Sauerstofftherapie. Mund Kiefer GesichtsChir. 2000;4(5):320–3.
3. Büren C, Lögters T, Oezel L, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy (HBO) on implant-associated osteitis in a femur fracture model in mice. PLoS One. 2018;13(1):e0191594.
4. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. 4th ed. Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers; 2004.
5. Kindwall EP. A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP, editor. Hyperbaric Medicine Practice. 1st ed. Flagstaff: Best Publishing Company; 1995. p. 1–17.
6. Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1 : history and principles. J Vet Emerg Crit Care. 2010;20(3):284–97.
7. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. 6th ed. Basel: Springer International Publishing AG; 2017.
8. Leopardi LN, Metcalfe MS, Forde A, et al. Ite Boerema - Surgeon and engineer with a double-Dutch legacy to medical technology. Surgery. 2004;135(1):99–103.
9. Stuart HA, Klages G. Kurzes Lehrbuch für Physik. 7th ed. Berlin: Springer Verlag; 1970. p. 67-69.
10. Demtröder W. Experimentalphysik 1. 7th ed. Berlin: Springer Verlag; 2015. p. 186-209.
11. Trautwein AX, Kreibitz U, Hüttermann J. Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten. 8th ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2014. p. 144-157.
12. Harten U. Physik für Mediziner. 13th ed. Berlin: Springer Verlag; 2011. p. 73-83.
13. Ehmke H. Atmung. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, et al., editors. Duale Reihe Physiologie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 224–67.
14. Ishihara A. Mild hyperbaric oxygen: mechanisms and effects. J Physiol Sci. 2019;69(4):573–80.
15. Maurer D. Hyperbare Oxygenation in der Infektiologie: Wirkmechanismen bei Infektionen und klinische Datenlage. Wiesbaden: Springer Fachmedien; 2016.
16. Berg E, Barth E, Clarke D, et al. The use of adjunctive hyperbaric oxygen in treatment of orthopedic infections and problem wounds: An overview and case

- reports. *J Investig Surg.* 1989;2(4):409–21.
17. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD004123.
 18. Müller C, Höfler G, Imhof BA, et al. Entzündung. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, et al., editors. *Pathologie.* 5th ed. München: Elsevier GmbH; 2012. p. 43–74.
 19. Hoth M, Wischmeyer E. Immunsystem. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, et al., editors. *Duale Reihe Physiologie.* 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. p. 192–223.
 20. Silbernagl S. Blut. In: Silbernagl S, Lang F, editors. *Taschenatlas Pathophysiologie.* 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. p. 30–69.
 21. Striebel HW. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin.* 9th ed. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2017. p. 394–397.
 22. Chen C, Shih S, Fu T, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Refractory Osteomyelitis: A Preliminary Report. *Chang Gung Med J.* 2003;26(2):114–21.
 23. Chen C-E, Ko J-Y, Fu T-H, et al. Results of chronic osteomyelitis of the femur treated with hyperbaric oxygen: a preliminary report. *Chang Gung Med J.* 2004;27(2):91–7.
 24. McCann MJ, Wells A. Calcaneal Osteomyelitis: Current Treatment Concepts. *Int J Low Extrem Wounds.* 2019;
 25. Triplett RG, Branham GB, Gillmore JD, et al. Experimental mandibular osteomyelitis: Therapeutic trials with hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg.* 1982;40(10):640–6.
 26. Lentrodt S, Lentrodt J, Kübler N, et al. Hyperbaric Oxygen for Adjuvant Therapy for Chronically Recurrent Mandibular Osteomyelitis in Childhood and Adolescence. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(2):186–91.
 27. Hanley ME, Cooper JS. Hyperbaric, Chronic Refractory Osteomyelitis [updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2019 [cited 2019 May 17]. Available from: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ft05c4.han.medunigraz.at/books/NBK430785/>
 28. Josenhans C, Hahn H. Bakterien: Vermehrung und Stoffwechsel. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, et al., editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* 7th ed. Berlin: Springer Verlag; 2012. p. 183–6.
 29. Campbell NA, Reece JB. *Campbell Biologie.* 1st ed. Hallbergmoos: Pearson

- Deutschland GmbH; 2011. p. 353-364.
30. Park MK, Muhvich KH, Myers RAM, et al. Effects of hyperbaric oxygen in infectious diseases: basic mechanisms. In: Kindwall EP, editor. *Hyperbaric Medicine Practice*. 1st ed. Flagstaff: Best Publishing Company; 1995. p. 141–72.
 31. Hof H. Allgemeine Bakteriologie. In: Hof H, Schlüter D, editors. *Medizinische Mikrobiologie*. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019. p. 293–326.
 32. Beltz K, Christaras A, Kovacevic A, et al. A novel element in the management of Chronic Granulomatous Disease (CGD)? - Treatment of osteomyelitis with additional Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO). *Klin Padiatr*. 2008;220(6):380–3.
 33. Kindwall EP. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: Kindwall EP, editor. *Hyperbaric Medicine Practice*. 1st ed. Flagstaff: Best Publishing Company; 1995. p. 45–56.
 34. Streicher J, Pretterklieber ML. Bewegungsapparat. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 12th ed. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2012. p. 95–245.
 35. Thomson L, Paton J. Oxygen Toxicity. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(2):120–3.
 36. Undersea and Hyperbaric Medical Society. *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications*. 13th ed. Weaver LK, editor. North Palm Beach: Best Publishing Company; 2014.
 37. Geiger E V., Marzi I. Knochen- und Weichteilinfektionen. In: Scharf H-P, Rüter A, Pohlemann T, et al., editors. *Orthopädie und Unfallchirurgie*. 1st ed. München: Elsevier GmbH; 2009. p. 287–303.
 38. Seybold D, Schildhauer TA. Knocheninfekte. In: Ruchholtz S, Wirtz DC, editors. *Orthopädie und Unfallchirurgie essentials*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. p. 135–42.
 39. van de Meent MM, Pichardo SEC, Rodrigues MF, et al. Radiographic characteristics of chronic diffuse sclerosing osteomyelitis/tendoperiostitis of the mandible: A comparison with chronic suppurative osteomyelitis and osteoradionecrosis. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2018;46(9):1631–6.
 40. Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, et al. Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy.” *Bone Res*. 2019;7:20.
 41. Walter G, Kemmerer M, Kappler C, et al. Treatment Algorithms for Chronic Osteomyelitis. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2012;109(14):257–64.
 42. Amboss. Osteomyelitis und Osteitis (updated 2020 Jan 10). [Internet]. [cited 2020

Mar 4]. Available from:

https://www.amboss.com/de/wissen/Osteomyelitis_und_Osteitis

43. Jundt G. Entzündliche Knochenerkrankungen. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, et al., editors. Pathologie. 5th ed. München: Elsevier GmbH; 2012. p. 857–60.
44. Taki H, Krkovic M, Moore E, et al. Chronic long bone osteomyelitis: diagnosis, management and current trends. *Br J Hosp Med*. 2016;77(10):C161–4.
45. Roderick MR, Sen ES, Ramanan A V. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children and adults : current understanding and areas for development. *Rheumatology*. 2018;57(1):41–8.
46. Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, et al. Dealing with Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis: A practical approach. *Pediatr Rheumatol*. 2017;15(1):1–8.
47. Bhat CS, Anderson C, Harbinson A, et al. Chronic non bacterial osteitis- a multicentre study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):74.
48. Mandell JC, Khurana B, Smith JT, et al. Osteomyelitis of the lower extremity: pathophysiology, imaging, and classification, with an emphasis on diabetic foot infection. *Emerg Radiol*. 2018;25(2):175–88.
49. Dudareva M, Hotchen AJ, Ferguson J, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years. *J Infect*. 2019;79(3):189–98.
50. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364:369–79.
51. Lima ALL, Oliveira PR, Carvalho VC, et al. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Brazilian J Infect Dis*. 2014;18(5):526–34.
52. Baur DA, Altay MA, Flores-Hidalgo A, et al. Chronic osteomyelitis of the mandible: Diagnosis and management - An institution's experience over 7 years. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(4):655–65.
53. Matussek J. *Kinderorthopädie und Kindertraumatologie*. Berlin: Springer Verlag; 2013. p. 111-117.
54. Groll ME, Woods T, Salcido R. Osteomyelitis: A context for wound management. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(6):253–62.
55. Hatzenbuehler J, Pulling TJ. Diagnosis and Management of Osteomyelitis. *Am Fam Physician*. 2011;84(9):1027–33.
56. Delasotta LA, Hanflik A, Bicking G, et al. Hyperbaric oxygen for osteomyelitis in a compromised host. *Open Orthop J*. 2013;7:114–7.
57. Hogan A, Heppert VG, Suda AJ. Osteomyelitis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2013;133(9):1183–96.

58. Dym H, Zeidan J. Microbiology of Acute and Chronic Osteomyelitis and Antibiotic Treatment. *Dent Clin North Am.* 2017;61(2):271–82.
59. Garcia del Pozo E, Collazos J, Asensi V, et al. Factors predictive of relapse in adult bacterial osteomyelitis of long bones. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):635.
60. Ju J, Li L, Zhou R, et al. Combined application of latissimus dorsi myocutaneous flap and iliac bone flap in the treatment of chronic osteomyelitis of the lower extremity. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):117.
61. de Nadai TR, Daniel RF, de Nadai MN, et al. Hyperbaric oxygen therapy for primary sternal osteomyelitis: A case report. *J Med Case Rep.* 2013;7:167.
62. Depypere M, Kuehl R, Metsemakers WJ, et al. Recommendations for Systemic Antimicrobial Therapy in Fracture-Related Infection: A Consensus from an International Expert Group. *J Orthop Trauma.* 2020;34(1):30–41.
63. Calhoun JH, Manring MM. Adult osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(4):765–86.
64. Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A Clinical Staging System for Adult Osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;414:7–24.
65. Hotchen AJ, McNally MA, Sendi P. The Classification of Long Bone Osteomyelitis: A Systemic Review of the Literature. *J Bone Jt Infect.* 2017;2(4):167–74.
66. Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic Accuracy of the Physical Examination and Imaging Tests for Osteomyelitis Underlying Diabetic Foot Ulcers: Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):519–27.
67. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU). Sk2-Leitlinie “Akute und chronische exogene Osteomyelitis langer Röhrenknochen des Erwachsenen” (updated 2018 Jan 25) [Internet]. [cited 2019 Apr 18]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-0331_S2k_Osteomyelitis_2018-01_1.pdf
68. Peled C, Kraus M, Kaplan D. Diagnosis and treatment of necrotising otitis externa and diabetic foot osteomyelitis - Similarities and differences. *J Laryngol Otol.* 2018;132(9):775–9.
69. Kapoor A, Page S, LaValley M, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(2):125–32.
70. Zuluaga AF, Galvis W, Saldarriaga JG, et al. Etiologic Diagnosis of Chronic Osteomyelitis: A prospective study. *Arch Intern Med.* 2006;166(1):95–100.
71. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, et al. Bone and Joint Infections.

- Pediatr Infect Dis J. 2017;36(8):788–99.
72. Beier JP, Arkudas A, Lang W, et al. Sternumosteomyelitis – chirurgische Behandlungskonzepte. *Chirurg*. 2016;87(6):537–50.
 73. Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019.
 74. Park KH, Kim DY, Lee YM, et al. Selection of an appropriate empiric antibiotic regimen in hematogenous vertebral osteomyelitis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211888.
 75. Osmon DR, Tande AJ. Osteomyelitis in adults: Treatment (updated 2019 May 10) [Internet]. Spelman D, Baron EL, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; [cited 2020 Mar 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/osteomyelitis-in-adults-treatment?search=osteomyelitis-treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 76. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):393–407.
 77. Cortés-Penfield NW, Kulkarni PA. The history of antibiotic treatment of osteomyelitis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(5):ofz181.
 78. Metsemakers WJ, Fragomen AT, Moriarty TF, et al. Evidence-Based Recommendations for Local Antimicrobial Strategies and Dead Space Management in Fracture-Related Infection. *J Orthop Trauma*. 2020;34(1):18–29.
 79. Sabater-Martos M, Sigmund IK, Loizou C, et al. Surgical Treatment and Outcomes of Calcaneal Osteomyelitis in Adults: A Systematic Review. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(3):146–54.
 80. Hankemeier S, Liodakis E, Kenaway M, et al. Was gibt es Neues in der Behandlung von Knochendefekten. In: Meßmer K, Jähne J, Neuhaus P, editors. Was gibt es Neues in der Chirurgie - Berichte zur chirurgischen Fort- und Weiterbildung. 1st ed. Landsberg/Lech: ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüttig Jehle Rehm GmbH; 2009. p. 291–301.
 81. Gerlach UJ, Seide K, Weinrich N, et al. Segmenttransport: Elektronische Messung der Zugkräfte in den Transportseilen. *Trauma Berufskrankh*. 2007;9(2):117–21.
 82. McNally MA, Ferguson JY, Lau ACK, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium

- sulphate/hydroxyapatite biocomposite: A prospective series of 100 cases. *Bone Jt J.* 2016;98-B(9):1289–96.
83. Ahmed R, Severson M a, Traynelis VC. Role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of bacterial spinal osteomyelitis. *J Neurosurg Spine.* 2009;10(1):16–20.
 84. Sandner A, Henze D, Neumann K, et al. Nutzen der HBO bei der Therapie der fortgeschrittenen Schädelbasisosteomyelitis. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2009;88(10):641–6.
 85. Handschel J, Brüssermann S, Depprich R, et al. Hyperbare Sauerstofftherapie bei Unterkiefer-Osteomyelitis. *Mund Kiefer GesichtsChir.* 2007;11(5):285–90.
 86. Skeik N, Porten BR, Isaacson E, et al. Hyperbaric oxygen treatment outcome for different indications from a single center. *Ann Vasc Surg.* 2015;29(2):206–14.
 87. Yu WK, Chen YW, Shie HG, et al. Hyperbaric oxygen therapy as an adjunctive treatment for sternal infection and osteomyelitis after sternotomy and cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:141.
 88. Shields RC, Nichols FC, Buchta WG, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy for Chronic Refractory Osteomyelitis of the Sternum. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(5):1661–3.
 89. Goerger E, Honnorat E, Savini H, et al. Anti-infective therapy without antimicrobials: Apparent successful treatment of multidrug resistant osteomyelitis with hyperbaric oxygen therapy. *IDCases.* 2016;6:60–4.
 90. Savvidou OD, Kaspiris A, Bolia IK, et al. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the management of chronic osteomyelitis: A systematic review of the literature. *Orthopedics.* 2018;41(4):193–9.