

Kapitel 4

Clostridiale Myonekrose (Gasbrand)

Prävalenz/Inzidenz

Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der Clostridialen Myonekrose in Deutschland?

Die Inzidenz-Daten sind wegen der häufig fehlenden bakteriologischen Diagnose-Bestätigung und der niedrigen Sektionsfrequenz sehr ungenau, der rapide Krankheitsverlauf erschwert die klinische Diagnostik. Während in der DDR vor 10-15 Jahren ca. 70-80 Fälle im Jahr registriert werden konnten (ca. 3-4 / Mio. Einwohner), berichtet Tirpitz (1998) von 1000 behandelten Fällen im Zeitraum von 1973 bis 1984 in einer einzigen Klinik (ca. 100 / Jahr). Laut anderen Angaben schwankte die Gesamtanzahl der Gasbranderkrankungen in Westdeutschland in den Jahren 1980-1984 zwischen 74 und 97 pro Jahr (= max. 1,5 / Mio Einwohner). Die anzunehmende Dunkelziffer könnte deutlich höher liegen (Roloff 1991, Schmauss 1987).

Die häufigste Ursache des Gasbrandes stellen unfallbedingte offene Weichteilverletzungen, oft gleichzeitig mit komplizierten Frakturen, dar. Oft entsteht ein Gasbrand auch nach chirurgischen / gynäkologischen Eingriffen und Manipulationen (ca. 50%). 30% der traumatischen Wunden sind mit Clostridien kontaminiert, aber in weniger als 3% dieser Fälle resultiert daraus eine Gasbrand-Erkrankung. Zwischen 19 und 40 % der Gasbrand-Fälle treten nach chirurgischen Eingriffen auf. Es wurde mehrmals über clostridiale Myonekrosen nach intramuskulären Injektionen oder femoralen Venenpunktionen berichtet. Insgesamt stellen kontaminierte, traumatische und postoperative Wunden in der Allgemein- und Unfallchirurgie ein nicht zu vernachlässigendes Problem dar (Nier 1978 u. 1984, Tirpitz 1998).

Diagnostik, Spontanverlauf und Behandlungsziele

Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die Clostridiale Myonekrose eindeutig festgelegt und abgegrenzt?

Die Diagnose einer Gasbrandinfektion stellt sich primär anhand des klinischen Erscheinungsbildes nach Überprüfung der Pathogenese. Sie basiert lokalen Veränderungen und allgemeinen Intoxikationssymptomen, die sich aus den Toxinwirkungen der Clostridien ergeben: frühzeitig und plötzlich einsetzender, heftiger ("inadäquater") Schmerz und ödembedingt glänzend gespannte ("holz-harte") Haut im Wundbereich, abrupter Umschlag im Allgemeinbefinden mit allgemeinem Verfall, erhebliche Tachykardie, Blutdruckabfall ("nicht erklärbarer Schock"), sowie typische Morphologie bei der chirurgischen Revision (Hirn 1993, Oxford Handbuch der Klinischen Medizin 1992, Roloff 1991, Schmauss 1987, Schott 1997). Die clostridiale Infektion führt sehr früh zu Störungen der Atmung (in erster Linie interstitielle Veränderungen der Lunge), Hämolyse und hypoxischen Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes.

Eine Blutgasanalyse trägt zur schnellen Diagnosestellung des Gasbrandes im Rahmen eines toxisch-schockbedingten Multiorgan-Befalls bei. Das klinische Labor ist - vor mikrobiologischer spezieller Diagnostik - in der Diagnosefindung richtungsweisend. Der Nachweis von *Clostridium perfringens* macht noch keinen Gasbrand, ein Gasbrand ohne Erregernachweis ist allerdings immer möglich (Tirpitz 1998). Ein mikroskopischer Nachweis von Clostridien, der die

Diagnose schnell sichern könnte, gelingt leider nicht immer, der bakteriologische Nachweis durch eine Kultur dauert zu lange, ein Nachweis von Clostridien allein reicht zur Diagnose nicht aus (Bakker 1996, Hirn 1993, Roggenthin 1997, Roloff 1991, Schmauss 1987).

Unter diesen Umständen ist eine Feststellung eines pathogenese-bestimmenden Clostridien-Toxins im Blut empfehlenswert. Solch ein spezifischer Nachweis, wie z.B. der Test nach Roggenthin et al. ist innerhalb von zwei Stunden in jedem klinischen Labor möglich. Diese, auf der Grundlage der für *Clostridium perfringens* spezifischen Sialidase basierende, semiquantitative Bestimmung kann bei der Indikationsstellung der notwendigen Kombinationstherapie ausschlaggebend sein (Bakker 1996, Tirpitz 1998). Im Falle einer (oft notwendigen) operativen Revision werden an mehreren Stellen Gewebeprobe(n) entnommen und einer Schnellschnittuntersuchung unterzogen, die eine histologische Diagnose ermöglicht (Roloff 1991, Schmauss 1987).

Wie ist der Spontanverlauf bei der Clostridialen Myonekrose?

Die Gasbranderkrankung ist eine dramatisch verlaufende, nekrotisierende Infektion mit sich rasch ausbreitenden Muskelnekrosen, die durch die Gruppe der fakultativ anaeroben und sporenbildenden, grampositiven Clostridien verursacht wird. In den meisten Fällen (80-90%) findet man *Clostridium perfringens* als Erreger. Andere Clostridienarten spielen eine untergeordnete Rolle. Die

Inkubationszeit der Infektion schwankt nach Art der Wunde und der Keime (Sporen oder vegetative Formen) zwischen wenigen Stunden und 2-3 Tagen.

Der für den Gasbrand typische, fulminante Verlauf und das klinische Bild sind durch die Produktion von zahlreichen (mehr als 20 verschiedene Arten konnten identifiziert werden) clostridialen Exotoxinen bestimmt und in der Regel durch eine schwer überwindbare, systemtoxische, lebensbedrohliche Schockreaktion charakterisiert. Die Exotoxine wirken hämo- und histolytisch, nephro-, kardio- und neurotoxisch: hämolytische Anämie, Nieren- und Leberversagen, disseminierte intravasale Gerinnung (DIG), Lungeninsuffizienz (ARDS), kardiotoxische Effekte und neurologische Störungen sind der Infektion eigen (Oxford Handbuch der Klinischen Medizin 1992, Roloff 1991, Schott 1979, Tirpitz 1998).

Dies alles resultiert in der oft infausten Prognose, die sich trotz intensiver chirurgischer und antibiotischer Behandlung oft nicht beeinflussen läßt. Meist führt die Gasbranderkrankung bereits in wenigen Tagen zum Tod. So berichteten H. Nier und K. Kremer 1984, daß 20 von 30 der Gasbranderkrankung erlegenen Patienten innerhalb der ersten beiden Tage nach der Initialsymptomatik verstarben (Nier & Kremer 1984). Ohne Behandlung weist der Gasbrand eine 100%ige Letalität auf (Schott 1979). Je nach Ursache der clostridialen Infektion, Lokalisation und Begleiterkrankung unterscheiden sich auch Verlauf und Outcome (Erttmann et al. 1992, Oxford Handbuch der Klinischen Medizin 1992, Schott 1979).

In der Regel liegt die Letalität bei traumatischen Patienten niedriger als bei allgemeinchirurgischen: so fanden beispielsweise M. Erttmann und D. Havemann (1992) für diese Patientengruppen eine Letalität von 28,6% respektive 60%. Risikofaktoren wie pAVK, Diabetes mellitus, allgemeine Resistenzschwäche / Immundefizit-Zustände können die Entstehung des Gasödems und die Progredienz des Krankheitsverlaufs begünstigen (Tirpitz 1998).

Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der Clostridialen Myonekrose?

Das prioritäre Ziel der Behandlung eines jeden Gasbrandkranken ist die Abwendung der Lebensbedrohung. Dies ist wegen der schnellen und komplexen Multiorganbeteiligung oft kein einfaches Unterfangen. Danach richten sich die therapeutischen Maßnahmen auf einen möglichst minimalen Gliedmaßenverlust und die Limitierung des Gewebeerfalls. Ziel ist hier, die später häufig unvermeidbare Invalidisierung zu minimieren. Generell kann die Zielsetzung der Therapie als *life-saving und limb (tissue)-saving* (Camproresi 1996) definiert werden. Die Integration der HBO in den Therapiekomplex führt zu einer Verminderung der Letalität, der Amputationsrate und des Amputationsausmaßes.

Die Literaturangaben zur Letalität der ohne HBO behandelten Patienten variieren je nach Verlaufsform zwischen 30-50 und 80%. Heute geht man von einer Letalität zwischen 40 und 60% aus (Schmid 1996). Wenn man die Letalität bei Clostridialer Myonekrose in der Bundesrepublik Deutschland für 1980-1988

nach Roloff (1991) von "nur" 39,3% zugrundelegt, kann diese nach M. Hirn (1993) durch den HBO-Einsatz auf durchschnittlich 24%, nach anderen Erfahrungen auf unter 20% (Camproresi 1996, Marroni et al. 1996) reduziert werden.

Die Inzidenz der oft lebensrettenden aber verstümmelnden Amputationen liegt bei Gasbrandpatienten bei 50-60%, mit HBO läßt sie sich auf weniger als 15-18% reduzieren (1,3). Eine Verbesserung und Beschleunigung der Heilungsprozesse ist aufgrund des in der Regel erheblichen Ausmaßes der Nekrosen beim Gasbrand besonders wichtig. Die Wundheilungsstörungen entstehen durch die Vielfalt der schädigenden Effekte clostridialer Exotoxine. U.a. sind dies Proteinsynthese- und Detoxikationsstörungen, sowie durch pulmonale Schädigung und Hämolyse verstärkte lokale Hypoxien.

Als ein integratives Kriterium, das die Verbesserung der Krankheitsverläufe durch den Einsatz der HBO objektiviert, kann die Dauer der stationären und in-

tensivmedizinischen Behandlung dienen. Die Dauer der stationären Behandlung beträgt bei Gasbrandpatienten oft mehr als 90 Tage, mit Integration der HBO in das Therapiekonzept kann die stationäre Behandlung auf weniger als 40 Tage und die Dauer der intensivmedizinischen Versorgung von über 15 Tagen auf weniger als 7 Tage verkürzt werden (Marroni et al. 1996).

Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?

und

Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?

Eine erreichte Verlaufswende der Gasbranderkrankung läßt sich mit einer nicht spezialisierten allgemeinklinischen Diagnostik feststellen. Eine engmaschige laborunterstützte Kontrolle sowohl des Allgemeinzustandes des Patienten als auch des Status localis sollte hier eingeschlossen sein.

Behandlungsmethoden, Notwendigkeit der HBO und erreichbare Ziele

Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise), in welchem Stadium der Clostridialen Myonekrose mit der HBO zu erreichen?

Da die HBO-Effekte bei Gasbrand-Infektionen vielgestaltig sind, ist ihr Einsatz - der oben genannten Zielsetzung entsprechend - in allen Krankheitsstadien sinnvoll. Die Abwendung der Lebensbe-

drohung als primäres Ziel geht bereits in einem früheren Stadium mit dem Ziel Hand in Hand, die Progredienz der clostridialen Infektion möglichst früh zu beenden.

Die Vermehrung der Clostridien/Ausdehnung der Gasbrandinfektion

findet ausschließlich bei erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck im Gewebe statt. Die lokale pO_2 -Erniedrigung wird zunächst vom Charakter des Traumas/operativen Eingriffs und von Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, arterielle Verschlusskrankheit u.ä.) bestimmt, im weiteren Verlauf resultiert die lokale Hypoxie aber aus lokalen und generellen Auswirkungen der Clostridialen Toxine (Camporesi 1996, Heimbach 1995, Tirpitz 1998).

Bereits 1966 haben Nora et al. gezeigt, daß der lokale Effekt der Exotoxine schon 10 min nach Toxin-Injektion mit der erheblichen Senkung des pO_2 im Gewebe einhergeht. Dieser lokale Effekt wurde später konkret dem theta-Toxin zugeschrieben. Durch Aktivierung von Endothelzellen und neutrophilen Leukozyten ruft es den Zusammenbruch der Mikrozirkulation im befallenen Areal hervor (Stevens et al. 1993).

Auf die Relevanz dieser Mechanismen deutet auch die Arbeit von Kaye (1967) hin. Neben dem bakteriziden Effekt des hyperbaren Sauerstoffs auf Clostridien *in vitro* beschreibt der Autor *in vivo*, daß der Unterschied der Überlebensrate bei den Tieren mit stumpf traumatisiertem Muskel größer ist (Letalität in der HBO-Gruppe 9% gegenüber 49% bei den Kontrollen) als bei der Infizierung der Tiere ohne Muskelverletzungen. Die zusätzlichen experimentellen Mikrozirkulationsstörungen durch Injektion von $CaCl_2$ verschlechtern den Effekt des hyperbaren Sauerstoffs, trotzdem bleibt die Überlebensrate in der HBO-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. Die Blockierung der clostridialen Toxinproduktion gehört

daher zur pathogenetisch begründeten Behandlungsstrategie der HBO. Van Unnik (1965) hat nachgewiesen, daß die Produktion des α -Toxins durch eine Sauerstoffexposition von 1,5 Stunden unter dem Druck 300 kPa vollständig inhibiert wird.

Mikrozirkulationsstörungen sind bei Gasbrand-Infektionen als Folge der mechanischen Auswirkungen des Ödems immer vorhanden. Das extreme Ausmaß des Ödems gehört zu den charakterisierenden Merkmalen dieser Erkrankung. Darüber hinaus wird die lokale Hypoxie schon in den Anfangsstadien durch die hämolysebedingte Beeinträchtigung des Sauerstofftransports und die pulmonalen Störungen wesentlich verstärkt (Tirpitz 1998). Die nur unter hyperbaren Bedingungen mögliche Behebung der lokalen Hypoxie hat daher kausalen Behandlungscharakter in allen Erkrankungsstadien.

Die experimentellen und klinischen Daten zeigen eindeutig, daß der HBO-Einsatz in frühen Erkrankungsstadien des Gasbrandes viel effizienter ist als in den späteren. Kelley und Pace haben 1962 die Zusammenhänge zwischen Zeitverzug und der Therapieeffizienz untersucht. Im Experiment mit 200 Labortieren diente die Hälfte als Kontrollgruppe, die anderen wurden sofort nach Kontamination mit *Clostridium perfringens* 30 Minuten lang bei 300 kPa reinem Sauerstoff ausgesetzt. In der Kontrollgruppe starben 91 Tiere (Letalität 91%), die 9 Überlebenden zeigten keine lokalen Zeichen der Kontamination im Crush-Areal. In der HBO-Gruppe betrug die Letalität 4%. Zur Feststellung der Relevanz des Zeit-

verzugs zwischen Kontamination und Behandlungsbeginn wurden 50 Mäuse in gleicher Weise inokuliert, die HBO wurde in verschiedenen Gruppen 12 h, 18 h, 24 h und 30 h nach Inokulierung begonnen. Die Mortalität stieg schon bei den nach 12 h behandelnden Tieren auf 42%, bei 18 h Verzögerung betrug sie 56%. Die Mortalität bei HBO-Behandlung nach 24 und 30 h entsprach der in der Kontrollgruppe.

Die klinischen Erfahrungen beinahe aller Autoren sprechen für die Wichtigkeit des möglichst frühen Einsatzes der HBO. So berichtet Bakker 1996, daß Patienten, die bis zur 4. Behandlung überlebt haben, d.h. die ersten 24 Stunden nach der Einlieferung, aufgrund des Gasbrandes in keinem Fall mehr verstarben (462 untersuchte Fälle). Oriani (1996) plädiert für den HBO-Einsatz in den ersten 12-18 Stunden nach Erkennen der klinischen Symptomatik, da hier die besten Behandlungsergebnisse zu erwarten sind.

Die bakteriostatische Wirkung der HBO hat ebenso wie die Hemmung der Toxinproduktion den Charakter einer Kausaltherapie und ist bereits von Anfang an, unabhängig von einer gleichzeitigen Antibiose, von Bedeutung (Marzella & Vezzani 1996). Der Frage nach dem Einfluß der HBO auf Clostridien sind mehrere Forschungsgruppen nachgegangen. Demello et al. (1970) berichten, daß die Aufkeimungsrate der durch Wärme aktivierten Clostridien sporen sowie die clostridiale Toxinproduktion unter der Einwirkung des hyperbaren Sauerstoffs signifikant sinkt.

In vivo-Experimente (Holland et al. 1975) zeigen, daß die vier im Laufe der ersten 48 Stunden nach Inokulierung durchgeführten HBO-Expositionen (90 min bei 300 kPa) eine völlige Inaktivierung der Clostridien bewirken.

Da die clostridiale Myonekrose mit außerordentlich starker Ödembildung einhergeht, wird die antiödematöse Wirkung der HBO in den ersten Krankheitsstadien besonders wirksam genutzt.

Welche Methoden stehen zur Behandlung der Clostridialen Myonekrose grundsätzlich zur Verfügung?

Die konventionelle Therapie der Gasbrand-Erkrankung besteht aus der chirurgischen Entfernung des infizierten Gewebes, einer hochdosierten Antibiose und intensivmedizinischen Maßnahmen. Eine Immunmodulation durch IgG-Substituierung spielt bei solch einer fulminanten Infektion eine untergeordnete Rolle. Die Effektivität dieser Behandlungsmethoden ist begrenzt. Literaturangaben zur Letalität bei den ohne HBO behandelten Patienten variieren je nach Verlaufsform zwischen 30-50 und 80%. In den letzten Dekaden hat sich die Situation im allgemeinen kaum verändert. So gibt z.B. MacLennan, (1962) die Letalitätsrate zwischen 30 und 50% an (MacLennan 1962). Ähnlich findet man auch in der aktuellen deutschen Literatur nicht chirurgischen Profils (Schmid 1996) Letalitätsangaben von 40-60%. Über eine beeindruckende Letalitätssenkung (auf 15-20%) berichten hingegen einige Autoren, die die HBO in der Gasbrand-Behandlung regelmäßig einsetzen. Die HBO gehört daher seit Jahren als ein wichtiger Bestandteil zur Kombinations-therapie des Gasbrandes (Erttmann &

Havemann 1992, Oxford Handbuch der Klinischen Medizin 1992).

*Ist angesichts der Behandlungsalternativen die HBO erforderlich und wenn ja warum? und
Ist die Behandlung der Clostridialen Myonekrose mittels HBO stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?*

Das lebensbedrohende Potential der Gasbrandinfektion, ihr fulminanter Verlauf, sowie die auslösenden Faktoren (Traumata mit offenen Verletzungen, operative Eingriffe) bestimmen den stationären Charakter der Behandlung. Nur wenige Druckkammerzentren in Deutschland haben tatsächlich den Status einer stationären Einrichtung eines Krankenhauses (z.B. Josefhospital Duisburg-Laar, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, BG-Unfallklinik Murnau). Eine adjuvante HBO-Therapie in räumlich angebondenen Druckkammerzentren, die vom Status her ambulante Einrichtungen sind, welche aber eine notfallmedizinische Versorgung rund um die Uhr im Rahmen einer Dienstbereitschaft gewährleisten können, ist jedoch ebenfalls möglich. Auf dieser Basis erfolgt z.B. über 30 Jahre lang die Kooperation zwischen der Chirurgischen Universitätsklinik Kiel und der Druckkammer des Schiffahrtmedizinischen Instituts der Marine (s. Veröffentlichungen von Erttmann).

Spezifische Wirkmechanismen der HBO

Grundlegende Labor- und tierexperimentelle Studien
(chronolog. Reihenfolge)

Brummelkamp W.H., Hogendijk J., Boerema I.: Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching the tissues with oxygen under high atmospheric pressure. Surgery, 1961, 49, 299-301.

Als experimentelle Grundlage für die spätere klinische HBO-Anwendung werden 24 Meerschweinchen mit 3 verschiedenen Dosen von einer *Cl.-perfringens*-Kultur infiziert (8 Tiere je Gruppe), die Hälfte von ihnen wird mit hyperbarem Sauerstoff behandelt (die zweite Hälfte dient als Kontrolle). Nachdem sehr ermutigenden Ergebnissen werden 4 Patienten mit Gasbrand erfolgreich der HBO-Therapie unterzogen.

Kelley H.G., Jr, Pace W.G.: Treatment of anaerobic infections in mice with high pressure oxygen. Surg Forum 1962, 14, 46-47.

Im Experiment mit 200 Labormäusen dient die Hälfte der Tiere als Kontrollgruppe, die anderen werden sofort nach der Kontamination mit *Clostridium perfringens* 30 min lang bei 300 kPa reinem Sauerstoff ausgesetzt. In der Kontrollgruppe sterben 91 Tiere (Letalität 91%), die 9 Überlebenden zeigen keine lokalen Zeichen der Kontaminierung im Crush-Areal. In der Behandlungsgruppe beträgt die Letalität 4%. Zur Feststellung der Rolle des Zeitfaktors zwischen der Kontamination und dem Behandlungsbeginn werden 50 Mäuse in gleicher Weise inokuliert, die HBO wird in verschiedenen Gruppen 12 h, 18 h, 24 h und 30 h später begonnen. Die Mortalität steigt bereits bei den nach 12 h behandelnden Tieren auf 42%, mit 18-Stunden Verzögerung beträgt sie 56%. Die Mortalität bei der Behandlung nach 24 und 30 h gleicht der in der Kontrollgruppe.

Van Unnik A.J.M.: Inhibition of toxin production in *Clostridium perfringens* in vitro by hyperbaric oxygen. Antonie van Leeuwenhoek, 1965, 31, 181-6.

Die Autoren weisen nach, daß die Produktion des α -Toxins durch eine Sauerstoffexposition von 1,5 Stunden bei 300 kPa vollständig inhibiert wird. Diese Bedingungen wirken auf Clostridien selbst aber nicht bakterizid.

Nora P.F., Bransfield J., Cieslak F., Laufmann H.: HPO in Clostridial Toxicity and Strangulation Obstruction. Arch Surg 1966, 93, 236-43.

Mit Experimenten *in vitro* und *in vivo* (220 Labormäuse, 10 Hunde) wird gezeigt, daß HBO keinen Einfluß auf injiziertes clostridiales Exotoxin aufweist, aber bei Injizierung lebender Clostridien die Überlebensrate der Tiere deutlich verbessert (Letalität mit HBO 2,5% gegenüber 45% in der Kontrollgruppe). Bereits 10 min nach Injektion bewirkt das Exotoxin eine erhebliche Senkung des lokalen Gewebe-pO₂. Die lokale Hypoxie tritt auch in gesundem Gewebe auf und stellt die Grundlage für eine weitere Clostridien-Ausbreitung dar.

Kaye D.: Effect of hyperbaric oxygen on Clostridia in vitro and in vivo. Proc Soc Exp Biol Med, 1967, 124, 360-366.

Die Autoren zeigen den bakteriziden Effekt von hyperbarem Sauerstoff auf Clostridien *in vitro*. *In vivo* wird beobachtet, daß der Unterschied in der Letalität bei Tieren mit stumpf traumatisiertem Muskel größer ist (9% in der HBO-Gruppe gegenüber 49% bei den Kontrollen), als bei der Infizierung von Tieren ohne Muskelverletzungen. Die Mikrozirkulationsstörungen durch Muskeltraumatisierung verschlechtern zwar auch das Outcome in der HBO-Gruppe, die Überlebensrate bleibt aber mit HBO höher als in der Kontrollgruppe.

Demello F.J., Hashimoto T., Hitchcock C.R. et al.: The effect of hyperbaric oxygen on the germination and toxin production of *Clostridium perfringens* spores. Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine, J. Wada and T. Iwa (Eds), 1970, Tokyo, Igaku Shoin Ltd., 276.

Die Autoren berichten, daß die Aufkeimungsrate der durch Wärme aktivierten Clostridien sporen und die clostridiale Toxinproduktion unter der Einwirkung hyperbaren Sauerstoffs signifikant sinkt.

Hill G.B., Osterhout S.: Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. I in vitro studies. J Infect Dis, 1972, 125, 17-25.

Die Abklärung der bakteriziden Wirkung des hyperbaren Sauerstoffs auf verschiedene Clostridien spezial in vitro ergibt, daß die Bakterizidie durch aktive Sauerstoffspezies (z.B. H₂O₂) erfolgt und von Expositionsdauer und Höhe des Überdrucks abhängig ist.

Demello F.J., Haglin J.J., Hitchcock C.R.: Comparative study of experimental *Clostridium perfringens* infection in dogs treated with antibiotics, surgery, and hyperbaric oxygen. Surgery, 1973, 73, 936-941.

Die Gegenüberstellung verschiedener Therapie-Modalitäten (Antibiose, Debridement und HBO) zeigt, daß keine Methode allein zum erwünschten Ergebnis führt. Werden alle drei Modalitäten kombiniert angewendet, ist die Sterblichkeit der Tiere niedriger (Letalität 5%) als wenn nur zwei oder nur eine der Modalitäten ohne HBO angewendet werden (50% Letalität bei alleiniger Antibiose, 30% Letalität bei Antibiose mit Debriment).

Die 2-stündige HBO erfolgt bei 300 kPa dreimal in den ersten 24 h, zweimal in am zweiten Behandlungstag und einmal am dritten Tag.

Holland J.A., Hill G.B., Wolfe W.G., Osterhout S., Saltzman H.A., Brown I.W., Jr.: Experimental and clinical experience with hyperbaric oxygen in the treatment of clostridial myonecrosis. Surgery, 1975, 77, 1, 75-85.

Obwohl die Mehrheit der bisher veröffentlichten Daten für den bakteriostatischen Effekt der HBO auf Clostridien sprechen, befassen sich die Autoren im experimentellen Teil der Arbeit mit der Frage, ob die bakterizide Wirkung dabei tatsächlich keine wesentliche Rolle spielt. Das Ausmaß der Bakterizidie hängt nach diesen Ergebnissen wesentlich von der Höhe des Überdrucks und der Expositionsdauer ab. Eine 18stündige HBO-Behandlung bei 300 kPa überleben keine Clostridien, eine 6stündige HBO überleben 2%, nach 2stündiger HBO-Exposition sind bereits 60% der Clostridien abgetötet. Die Zugabe von Blut zu den Kulturen führt zu einer erheblichen Erhöhung der Resistenz der Clostridien, als Wirkungsfaktor werden hier antioxidative Agenzien (z.B. Katalase) angegeben. *In vivo* - Experimente zeigen, daß vier innerhalb 48 Stunden durchgeführte HBO-Expositionen (90 min bei 300 kPa) eine völlige Inaktivierung der Bakterien bewirken. Weitere Experimente demonstrieren u.a. eine signifikante Verringerung der Letalität von 65% in der Kontrollgruppe auf 13,3% in der HBO-Behandlungsgruppe. Die 90-min. HBO-Behandlungen finden hierbei 1, 5, 10, 18, 24, 42 und 48 Stunden nach der Inokulie-

Clostridiale Myonekrose

rung statt. Die Experimente zeigen auch, daß bei den überlebenden Tieren nach HBO die klinischen Folgen der Gasgangrän (Ausmaß der Gewebsschädigung an

den Extremitäten u.a.) im Vergleich zu den Kontrollen signifikant reduziert ist.

Klinische Studien

Einschränkung des Evidenznachweises

Realistisch gesehen schließen die relativ niedrige Inzidenz der Gasbranderkrankung, der rapide Verlauf und die sehr

hohe Letalität die Möglichkeit aus, eine randomisierte, kontrollierte, prospektive Studie durchzuführen, die den Kriterien der Evidenzklassen I, IIa und IIb entsprechen würden.

Unseres Erachtens sind die folgenden Studien in Evidenzklasse IIc (Zeitliche oder räumliche Vergleiche mit bzw. ohne die zu untersuchende Intervention) einzuordnen:

Bakker D.J., van der Kleij A.J.: Clostridial Myonecrosis . In: Oriani G., Marroni A., Wattel F. (Eds): Handbook on Hyperbaric Medicine, Springer, 1996, 362-85.

Von Oktober 1960 bis Dezember 1993 werden in der Amsterdamer Universitätsklinik 618 Patienten mit Diagnose oder Verdacht "Gasbrand" eingeliefert und der Kombinationstherapie, die die HBO einschließt, unterzogen. Bei 462 von ihnen kann die Vermutung klinisch und bakteriologisch bestätigt werden, nur diese Fälle werden in der Publikation analysiert. Die Letalität in der ganzen Gruppe beträgt 11,7%. Wenn die Patienten bis zur 4. Behandlung überlebt haben, d.h. die ersten 24 Stunden nach Einlieferung, stirbt aufgrund des Gasbrandes keiner mehr von ihnen. Insgesamt werden in 70 von 355 Fällen (19,7%) Amputationen durchgeführt. Bezüglich der Amputations-Häufigkeit bemerken die Autoren, daß die höchste Anzahl der Amputationen in die Jahre 1960-1965 fällt, als den zuweisenden Chirurgen noch unbekannt war, daß eine Amputation evtl. verfrüht sein könnte, wenn die HBO-Einrichtung erreichbar ist.

Erttmann M., Havemann D.: Behandlung des Gasödems; Ergebnisse einer retro- und prospektiven Analyse des unfallchirurgischen Krankenguts aus 20 Jahren. Unfallchirurg, 1992, 95, 471-6.

Aus Erfahrungen mit 136 Gasödem-Patienten folgern die Autoren, daß das Outcome direkt mit der straffen zeitlichen Therapie-Organisation mit der Anwendung von Therapiechecklisten zusammenhängt. Hierbei sollte weder die unkritische Überschätzung der Möglichkeiten einer HBO-Therapie noch eine Verzögerung ihres Einsatzes erfolgen. Die Reihenfolge der "Chirurgie" und der "HBO" kann variieren. Dies bedeutet aber auf keinen Fall den Verzicht auf eine der beiden Methoden. Meistens hat die chirurgische Versorgung den zeitlichen Vorrang, zumindest soll sie spätestens nach der ersten Druckkammerbehandlung erfolgen. Die Autoren haben im Zeitraum 1970-1977 eine deutliche Senkung der Letalität von 36% auf 16,9% erzielt. Die Patientengruppe, die mit der hyperbaren Sauerstofftherapie behandelt werden konnte, hat eine Letalität von 16,9%. Demgegenüber verstarben 77,3% der Patienten, die nicht mit der HBO behandelt werden konnten. Patienten, die 4 Tage chirurgisch und durch hyperbare Sauerstofftherapie behandelt werden können, überleben. Am 5. Behandlungstag ist ein Gasödem in der Regel beherrscht.

Hart G.B., Strauss M.B.: Gas Gangrene - Clostridial Myonecrosis: A Review. J Hyperbaric Medicine, 1990, 5, 2, 131-144.

In der Analyse werden mehrere Publikationen mit insgesamt 696 Gasgangrän-Patienten untersucht: Roding (1972), Hitchcock (1975), Holland (1975), Darke (1977), Tonjum (1980), Hart (1983), Kofoed (1983), Unsworth (1984), Freischlag (1985), Gibson (1986), Werry (1986), Hirn (1988). Die durchschnittli-

che Letalität bei chirurgischer und antibiotischer Behandlung (ohne HBO) beträgt 36%. Bei zusätzlich in das Therapiekonzept integrierter HBO beträgt die Letalität 22%. Aufgrund ihrer Analyse bewerten die Autoren die HBO-Therapie als unverzichtbare Ergänzung der konventionellen Behandlungsmethoden Chirurgie, Antibiose und intensivmedizinische Versorgung.

Hirn M.: Hyperbaric oxygen in the treatment of gas gangrene and perineal necrotizing fasciitis (a clinical and experimental study). Eur J Surg, 1993, Suppl, 570, 9-36.

Die Autoren berichten bei einer die HBO einschließenden Behandlung von 32 Gasbrand-Patienten über eine Letalität von 28%. Im Artikel wird u.a. auch der Zeitfaktor angesprochen. Ein möglichst früher Beginn der Kombinationstherapie mit HBO ist bei Clostridialen Infektionen entscheidend. So wurden alle 9 Verstorbenen aus anderen Krankenhäusern in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und kritischen Zustand überwiesen.

Holland J.A., Hill G.B., Wolfe W.G., Osterhout S., Saltzman H.A., Brown I.W., Jr.: Experimental and clinical experience with hyperbaric oxygen in the treatment of clostridial myonecrosis. Surgery, 1975, 77, 1, 75-85.

Außer zahlreichen Experimenten kann die Autorengruppe in dieser Arbeit die eigene 10-jährige Erfahrung analysieren. Von 70 mit der klinischen Diagnose "Gasbrand" behandelten Fällen werden für die Analyse nur die 49 Fälle herangezogen, die bakteriologisch und histologisch gesichert sind. Die HBO wird in der Regel in folgender Weise angewen-

det: 5-7 zweistündige Sauerstoffexpositionen bei 300 kPa, dabei die ersten 3 Behandlungen in den ersten 24 Stunden, 5 HBO-Behandlungen im Laufe der ersten 48 Stunden, 7 Behandlungen im Laufe der ersten 72 Stunden. Der Zeitfaktor für die HBO wird an die erste Stelle gestellt, die HBO wird oft vorgezogen, die chirurgische Versorgung erfolgt sofort anschließend an die erste HBO-Behandlung. 9 von 13 verstorbenen Patienten haben weniger als 5 Behandlungen erhalten, 7 von 13 sind nach der ersten oder zweiten Behandlung gestorben. Alle diese Patienten wurden in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung eingeliefert und befanden sich entweder im komatösen Zustand oder hatten einen schweren Schock. Die Gesamtletalität in der analysierten Gruppe beträgt 26,5%. Wenn man die Lokalisation der Läsionen in Betracht zieht, zeigen sich große Unterschiede in der Letalität: 7,7 % bei isoliertem Extremitäten-Befall, 46,5% bei kombiniertem Befall des Stammes und der Extremitäten, sowie 50% bei Stamm-Lokalisationen.

Schott H.: Die Gasbrandinfektion (Prinzipien der Behandlung, Ergebnisse). Hefte zur Unfallheilkunde, 1979, 138, 179-186.

Im Laufe von 11 Jahren werden in die Klinik 244 Patienten mit Verdachtsdiagnose Gasbrand eingewiesen. Die bakteriologische Bestätigung der Diagnose gelingt in 67 Fällen. Die Autoren betonen, daß der Nachweis von Gas und/oder Clostridien allein zur Diagnose nicht ausreicht, sondern daß das klinische Bild ausschlaggebend sei. Von den 67 Patienten erlitten 44 einen Gasbrand nach Unfällen, 23 nach ärztlichen Eingriffen.

Dem Gasbrand unmittelbar erlegen sind 25 Patienten (37,3%). "Bei den Verstorbenen sind auch Fälle, die moribund in die Klinik kamen und *keiner* Therapie mehr zugänglich waren. Der Statistik kommt hier nur eine untergeordnete Rolle zu".

Tirpitz D.: HBO-Therapie in der Behandlung nekrotisierender Weichteilinfektionen. In: Almeling, Böhm, Welslau (Hrsg): Handbuch Tauch und Hyperbarmedizin; Chirurgie, Gasbrand. Eco-med Verlags-GmbH, Landsberg/Lech, 1998, 1-16.

Die Erfahrung des Autors erfaßt 1000 Gasbrand-Fälle, die mit HBO behandelt wurden. Es sind zwei Behandlungsstrategien zu unterscheiden: bei im Vordergrund stehendem lokalen Prozeß soll das chirurgische Vorgehen vorrangig sein, bei primär toxischem Geschehen die HBO. Das chirurgische Vorgehen tritt dann an die zweite Stelle. "Durch Zusammenfassen aller relevanten therapeutischen Mittel ist es uns gelungen, letztlich die Gesamtlletalität auf 15% zu senken".

Van Zyl J.J.: Discussion of hyperbaric oxygen. Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine. Brown I.W., Jr., Cox B.G. (Eds). National Academy of Science. National Research Council Publication. 1404, Washington DC, 1966, 552-4.

Die bakteriologisch gesicherte Diagnose ist Grundlage für die Analyse von 170 behandelten Gasbrand-Fällen. Die Gesamtlletalität beträgt 25% (43 Patienten), nur 5 Patienten sterben später als 24 Stunden nach Beginn der HBO. Es wird über eine beachtenswerte Reduzierung des Amputationsausmaßes bei HBO-

Patienten berichtet, z.B. konnte bei 23 von 50 an den Extremitäten infizierten Patienten eine 90-100%ige Erhaltung der betroffenen Gliedmaßen erreicht werden.

Unseres Erachtens sind die folgenden Studien in Evidenzklasse III (zeitliche oder räumliche Vergleiche mit bzw. ohne die zu untersuchende Intervention) einzuordnen:

Bakker D.J.: The use of the hyperbaric oxygen in the treatment of certain infectious diseases especially gas gangrene and acute dermal gangrene. Thesis, University Amsterdam, 1984, 74-90.

Es wird über 50 Fälle von Gasgangrän und nekrotisierender Faszitis berichtet, bei denen die HBO in den therapeutischen Komplex einbezogen ist. Der Autor hält die HBO nach seinen Erfahrungen in der Gangrän-Behandlung für wichtiger als eine chirurgische Intervention. Er empfiehlt die HBO a) für die Fälle, die in einem gewissen Zeitraum nicht angemessen auf die konventionelle Therapie ansprechen, und b) für Fälle mit schweren systemischen Erkrankungen und generellen Vergiftungserscheinungen. Die schnelle Verfügbarkeit einer HBO-Einrichtung kann für den Verlauf der Erkrankung entscheidend sein.

Camproresi E.M. (Hrsg): Clostridial myonecrosis (gas gangrene). In: Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Kensington, 1996, 11-13.

Neben anderen Aspekten der Pathogenese werden erst kürzlich bekannt gewordene Fakten angesprochen: außer zytoly-

tischer Wirkung rufen clostridiale Toxine (theta-Toxin) den Zusammenbruch der Mikrozirkulation im befallenen Areal hervor (*siehe auch*: Stevens 1993). Das geschieht durch die Aktivierung der Endothelzellen und der neutrophilen Leukozyten und führt zur Ausweitung der Gewebshypoxie. Ziel der möglichst frühen HBO-Integration in die Therapie wird gleichlautend mit anderen Autoren als *life-saving and limb (tissue)-saving* bezeichnet. Die zur Gasbrand-Behandlung notwendige Therapiedauer beträgt meistens 4-6 Tage, in den ersten 24 Stunden sind 3 Anwendungen und

anschließend 2 HBO-Behandlungen pro Tag erforderlich.

Roloff D.: Voraussetzungen für die Verlegung Gasbrandkranker in eine spezialisierte Einrichtung. Anaesthesiol Reanimat, 1991, 16, H. 1, 49-58.

Zusammenfassung der Erfahrungen mit 275 Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose Clostridien-Myonekrose einer die HBO einschließenden Therapie zugeleitet werden. Der Autor bezeichnet als entscheidenden Faktor für ein gutes Outcome den möglichst frühen Beginn der HBO zur Ergänzung ausreichender chirurgischer und intensivmedizinischer Maßnahmen.

Praktischer Einsatz der HBO

Ist die HBO alternativ oder additiv anzuwenden?

Demello F.J. et al. 1973 heben in ihrer experimentellen Gegenüberstellung verschiedener Therapie-Modalitäten bei der Clostridialen Myonekrose - Antibiose, Debridement und HBO - hervor, daß keine der Methoden allein zum erwünschten Ergebnis führt. Werden alle drei Modalitäten jedoch kombiniert angewendet, ist die Letalität der Tiere am geringsten (Letalität 5%). Bei Antibiose mit Debridement beträgt die Letalität 30%, bei alleiniger Antibiose 50%. Klinischen Statistiken sind ähnliche Unterschiede zu entnehmen: eine durchschnittliche Letalität von 30% bei Einschluß der HBO in das Konzept der Gasbrand-Behandlung (Nier und Kremer 1984) steht hier einer 50-60%igen Letalität bei konventioneller Behandlung ohne HBO

gegenüber (Schmid 1996). Ein anderer Vergleich (Hart & Strauss 1990) berichtet über eine Letalität von 22% mit HBO vs. 36% ohne HBO.

Klinische Erfahrungen zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Resultate vom Zeitverzug zwischen Diagnosestellung bis zum Behandlungsbeginn. Die Geschwindigkeit von 10 bis 15 cm/h, mit der die spezifische gasbildende Phlegmone sich ausdehnen kann, macht deutlich, daß alle zur Verfügung stehenden, wirksamen therapeutischen Maßnahmen unverzüglich vorgenommen werden müssen.

Ein möglichst früher Beginn der HBO-Therapie ist anzustreben. Bei einer primär einsetzenden und ausreichend radikalen chirurgischen Therapie sowie entsprechender Antibiose soll die HBO

sofort nach der Diagnosestellung bzw. bei dem Verdacht auf anaerobe Gasinfektion in den ersten 12-18(-24) Stunden der Krankheit erfolgen (Camporesi 1996, Oriani et al. 1996).

Die konventionelle chirurgische Wundbehandlung mit Antibiose und intensivmedizinischen Maßnahmen bleiben nach wie vor obligat. Die Reihenfolge der chirurgischen und HBO-Behandlung ist in jeder konkreten Situation abzuwägen, sie hängt von der Prävalenz der lokalen oder generell-toxischen Symptomatik ab (Tirpitz 1998), richtet sich nach organisatorischen Gegebenheiten und Besonderheiten des Behandlungsortes. Die Mehrheit der Autoren stellen den Zeitfaktor an die erste Stelle: obwohl nach mehrheitlicher Meinung sofort nach Diagnosestellung des Gasbrandes eine ausreichende chirurgische Versorgung durchgeführt werden soll, wird die HBO von einigen Autoren vorgezogen. Die chirurgische Versorgung erfolgt hier sofort im Anschluß an die erste HBO-Behandlung (Bakker 1984 u. 1996, Holland et al. 1975, Tirpitz 1998). Ergänzend muß auf bekannte synergistische Effekte zwischen Antibiose und HBO für verschiedene Antibiotika hingewiesen werden (Heimbach 1995, Holland et al. 1975, Marzella & Vezzani 1996).

Insgesamt stellen die genannten Behandlungsmodalitäten keine alternativen Möglichkeiten dar, sondern ergänzen sich in idealer Weise.

Werden anderen Methoden hierdurch überflüssig?

Die chirurgische Behandlung der clostridialen Myonekrose besteht in ca. 58% (Camporesi 1996) der Gasbrand-Fälle u.a. in einer radikalen Amputation. Eines der Ziele des HBO-Einsatzes ist eine Verminderung des Amputationsrisikos oder Amputationsausmaßes. Durch eine die HBO-integrierende Kombinationstherapie gelingt es, die Amputationsrate bis auf weniger als 15% der Gasbrand-Erkrankung zu senken (Camporesi 1996, Marroni et al. 1996).

Welches Therapieschema muß in welchem Stadium der Clostridialen Myonekrose eingehalten werden und wie ist dieses belegt?

Die derzeit etablierte Anwendungsweise der HBO bei der Gasbrand hat eine oben dargestellte, experimentelle Basis und hat sich seit 30 Jahren klinisch bewährt. Das verwendete Schema besteht aus Expositionen bei 300 kPa Gesamtdruck mit 90 min. Sauerstoffatmung (Schema "TS 300-90", alte Bezeichnung "Boerema-Schema"). In den ersten 24 Stunden erfolgen 3 HBO-Expositionen, an den folgenden 2-4 Tagen werden die HBO-Expositionen im 12-Stunden-Takt durchgeführt. Die Anwendung der HBO zur Behandlung der Gasbrand-Infektion beschränkt sich in der Regel auf 10-13 Behandlungen.

Ist die Behandlung der Clostridialen Myonekrose mittels HBO stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?

Nur wenige Druckkammerzentren in Deutschland haben tatsächlich den Status einer stationären Einrichtung eines Krankenhauses (z.B. Josefhospital Duisburg-

Laar, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, BG-Unfallklinik Murnau). Eine adjuvante HBO-Therapie in räumlich angebundenen Druckkammerzentren, die vom Status her ambulante Einrichtungen sind, welche aber eine notfallmedizinische Versorgung rund um die Uhr im Rahmen einer Dienstbereitschaft gewährleisten

können, ist jedoch ebenfalls möglich. Auf dieser Basis erfolgt z.B. über 30 Jahre lang die Kooperation zwischen der Chirurgischen Universitätsklinik Kiel und der Druckkammer des Schiffahrtsmedizinischen Instituts der Marine (s. Veröffentlichungen von Erttmann).

Wirtschaftlichkeit

Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der HBO, ggf. in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung und Auslastung der Druckkammer? (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)

Die zur Gasinfektions-Bekämpfung notwendige Therapiedauer beträgt meistens 4-6 Tage, in den ersten 24 Stunden sind 3 Anwendungen und anschließend 2 HBO-Behandlungen pro 24 Stunden erforderlich. Die Anwendung der HBO in Gasbrand-Fällen beschränkt sich somit meist auf 10-13 Behandlungen. Das würde beim momentanen Kostenniveau unter Berücksichtigung des notfallmedizinischen Charakters der rund um die Uhr durchzuführenden Behandlung (Einzel-Behandlungen eines i.d.R. intensivpflichtigen Patienten) zusätzliche Therapiekosten von ca. 20.000,- – 30.000,- DM bedeuten.

Wie sind die Kosten der HBO im Vergleich zu etablierten Methoden?

Da die HBO-Therapie bei der Gasbrand-Erkrankung den additiven Charakter hat, ist ein Vergleich zu anderen hierbei obli-

gaten therapeutischen Methoden nicht möglich.

Welche Kosten könnten durch den alternativen Einsatz der HBO vermieden werden?

Die durch den HBO-Einsatz bei der Clostridial-Myonekrose erzielten Effekte wirtschaftlicher Art lassen sich in drei Punkten subsumieren:

- Die Letalitätssenkung, die schwer einer Wirtschaftlichkeitsanalyse zu unterziehen ist,
- Eine wesentliche Verminderung der Amputationsrate und des Amputationsausmaßes. Die Inzidenz der oft lebensrettenden, aber verstümmelnden Amputationen liegt bei den Gasbrandpatienten über 60%, mit der HBO läßt sie sich auf weniger als 15% der Fälle reduzieren. Die Folgekosten einer Oberschenkelamputation werden in einem follow-up von 18 Monaten auf 41.000 US\$ geschätzt
- Die Dauer der stationären Behandlung beträgt bei Gasbrandpatienten oft mehr als 90 Tage, mit dem die HBO integrierenden Therapiekonzept kann sie auf weniger als 40 Tage ver-

kürzt werden mit einer gleichzeitigen Verkürzung der intensivmedizinischen Versorgung von mehr als 15 Tage auf weniger als 7 Tage. Bei derzeit noch aktuellem Tagessatz einer stationären Behandlung von ca. 500,-

DM ergeben sich nur hieraus 25.000,- DM. Eine Abschätzung der anderen angesprochenen Faktoren stellt aufgrund mangelnder Ausgangs-Statistik ein wesentliches Problem dar.

Literatur

1. Bakker, D. J., van der Kleij, A. J.: Clostridial Myonecrosis . In: Oriani G., Marroni A., Wattel F. (Eds): Handbook on Hyperbaric Medicine, Springer, 1996, 362-85.
2. Bakker, D. J.: The use of the hyperbaric oxygen in the treatment of certain infectious diseases especially gas gangrene and acute dermal gangrene. Thesis, University Amsterdam, 1984, 74-90.
3. Brummelkamp, W. H., Hogendijk, J., Boerema I.: Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching the tissues with oxygen under high atmospheric pressure. Surgery, 1961, 49, 299-301.
4. Camproresi, E. M. (Hrsg): Clostridial myonecrosis (gas gangrene). In: Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report. Undersea And Hyperbaric Medical Society, Kensington, 1996, 11-13.
5. Demello, F. J., Haglin, J. J., Hitchcock, C. R.: Comparative study of experimental Clostridium perfringens infection in dogs treated with antibiotics, surgery, and hyperbaric oxygen. Surgery , 1973, 73, 936-941.
6. Demello, F. J., Hashimoto, T., Hitchcock, C. R. et al.: The effect of hyperbaric oxygen on the germination and toxin production of Clostridium perfringens spores. Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine, J. Wada and T. Iwa (Eds), 1970, Tokyo, Igaku Shoin Ltd., 276.
7. Erttmann, M., Havemann, D.: Behandlung des Gasödems; Ergebnisse einer retro- und prospektiven Analyse des unfallchirurgischen Krankenguts aus 20 Jahren. Unfallchirurg, 1992, 95, 471-6.
8. Erttmann, M., Hobrecht, R., Havermann, D.: Ist Penicillin-G das Mittel der Wahl beim Gasödem? Zent Bl Chir, 1992, 117, 509-514.
9. Hart, G. B., Strauss, M. B.: Gas Gangrene - Clostridial Myonecrosis: A Review. J Hyperbaric Medicine, 1990, 5, 2, 131-144.
10. Heimbach, R. D.: Gas gangrene. In: Kindwall E.P. (Ed): Hyperbaric Medicine Practice, 1995, Best Publishing Company, Flagstaff, 373-94.
11. Hill, G. B., Osterhout, S.: Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species. I in vitro studies. J Infet Dis, 1972, 125, 17-25.
12. Hirn, M.: Hyperbaric oxygen in the treatment of gas gangrene and perineal necrotizing fasciitis (A clinical and experimental study). Eur J Surg, 1993, Suppl, 570, 9-36.
13. Holland, J. A., Hill, G. B., Wolfe, W. G., Osterhout, S., Saltzman, H. A., Brown, I. W., Jr.: Experimental and clinical experience with hyperbaric oxygen in the treatment of clostridial myonecrosis. Surgery, 1975, 77, 1, 75-85.

14. Kaye, D.: Effect of hyperbaric oxygen on Clostridia *in vitro* and *in vivo*. Proc Soc Exp Biol Med, 1967, 124, 360-366.
15. Kelley, H. G., Jr, Pace, W. G.: Treatment of anaerobic infections in mice with high pressure oxygen. Surg Forum 1962, 14, 46-47.
16. MacLennan, J. D.: The histotoxic clostridial infection in man. Bacteriol Rev, 1962, 26, 177-276.
17. Marroni, A., Oriani, G., Wattel, F.: Cost-Benefit and Cost-Efficiency Evaluation of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Oriani, G., Marroni, A., Wattel, F. (Eds): Handbook on Hyperbaric Medicine, Springer, 1996, 879-86
18. Marzella, L., Vezzani, G.: Effekt of hyperbaric oxygen on activity of antibacterial agents. In: Oriani, G., Marroni, A., Wattel, F. (Eds): Handbook on Hyperbaric Medicine, Springer, 1996, 699-713
19. Nier, H., Kremer, K.: Der Gasbrand - weiterhin ein diagnostisches und therapeutisches Problem. Zbl Chir, 1984, 109, 402-17.
20. Nier, H., Sailer, R., Palomba, P.: Zur Bewertung der hyperbaren Sauerstofftherapie der Gasbrand-Erkrankung. Dtsch Med Wschr, 1978, 103, 1958-60.
21. Nora, P. F., Bransfield, J., Cieslak, F., Laufmann, H.: HPO in Clostridial Toxicity and Strangulation Obstruction. Arch Surg 1966, 93, 236-43.
22. Oriani, G.: Acute indications of HBO Therapy - Final report, Gas gangrene. In: Oriani, G., Marroni, A., Wattel, F. (Eds): Handbook on Hyperbaric Medicine, Springer, 1996, 99-109.
23. Oxford Handbuch der Klinischen Medizin; 3. dt. Auflage, 1992; Verl. Hans Huber; Bern, Stuttgart, Toronto; S.134.
24. Roggenthin, P., Hobrecht, R., Rothe, B., Schauer, R.: Application of sialidase antibodies for the diagnosis of clostridial infection. Clin Chem Acta, 1992, 196, 97-106.
25. Roggenthin, T., Kleineidam, R. G., Majewski, D. M., Tirpitz, D., Roggenthin, P., Schauer, R.: An immunoassay for the rapid and specific detection of three sialidase producing clostridia causing gas gangrene. J Immunol Meth, 1993, 157, 125-133.
26. Roggenthin, T., Roggenthin, P., Kleineidam, R. G., Majewski, D. M., Schauer, R.: Neue schnelle immunologische Verfahren zur Diagnose des clostridiellen Gasbrandes. Caisson, 1997, 2, 123-131.
27. Roloff, D.: Voraussetzungen für die Verlegung Gasbrandkranker in eine spezialisierte Einrichtung. Anaesthesiol Reanimat, 1991, 16, H. 1, 49-58.
28. Schmauss, A. K.: Der Gasbrand. Z ärztl Fortbild, 1987, 81, 109-15.
29. Schmid, T.: Wund- und Hautinfektionen, Gasbrand. In: S. Schmidt, S. Engelhardt, R. Ziesche, St. Gesenhues: Praxisleitfaden Allgemeinmedizin; 1996; G. Fischer; Ulm, Stuttgart, Jena, Lübeck; S.151.
30. Schott, H.: Die Gasbrandinfektion (Prinzipien der Behandlung, Ergebnisse). Hefte zur Unfallheilkunde, 1979, 138, 179-186.
31. Stevens, D. L., Bryant, A. E., Adams, K., Mader, J. T.: Evaluation of therapy with hyperbaric oxygen for experimental infection with Clostridium perfringens. Clin Infect Dis, 1993, 17, 231-7
32. Tirpitz, D.: HBO-Therapie in der Behandlung nekrotisierender Weichteilinfektionen. In: Almeling, Böhm, Welslau (Hrsg): Handbuch Tauch und Hyperbarmedizin; Chirurgie, Gasbrand. Eco-med Verlags-GmbH, Landsberg/Lech, 1998, 1-16.

33. Van Ummik, A. J. M.: Inhibition of toxin production in *Clostridium perfringens in vitro* by hyperbaric oxygen. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1965, 31, 181-6.
34. Van Zyl, J. J.: Discussion of hyperbaric oxygen. Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine. Brown, I. W., Jr., Cox, B. G. (Eds). National Academy of Science. National Research Council Publication. 1404, Washington DC, 1966, 552-4.