

Aus dem interfakultären Institut Mikrobiologie und Infektionsmedizin
der Universität Tübingen
Abteilung Infektionsbiologie

Bakterielle Adhärenz an chirurgischen Nahtmaterialien:
Vergleich von monofilen, geflochtenen und gezahnten
Fäden in einem septischen Modell

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dhom, Jonas

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Peschel

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. S. Reinert

Tag der Disputation: 03.05.2021

Inhalt

1	Einleitung	2
1.1	Nahtmaterialien	5
1.1.1	Historische Materialien	5
1.1.2	Materialeigenschaften und Bestandteile von chirurgischem Nahtmaterial	5
1.1.3	Anwendungsgebiete der verschiedenen Nahtmaterialien	6
1.2	Wundinfektion	8
1.2.1	Epidemiologischer Hintergrund der Wundinfektion	9
1.2.2	Infektionsprophylaxe	9
1.3	Biofilm	11
1.4	weiterentwickelte Fadenmaterialien	13
1.4.1	Beschichtung von Fadenmaterial	13
1.4.2	gezahntes Nahtmaterial	14
1.5	Studienhypothese	16
2	Material und Methoden	18
2.1	grober Versuchsaufbau	18
2.2	Materialien	18
2.2.1	verwendetes Nahtmaterial	18
2.2.2	verwendete Bakterien	19
2.2.3	Nährmedien	28
2.2.4	Antibiotika	31
2.2.5	Materialvorbereitung	32
2.3	Studienaufbau	33
2.3.1	Kurzüberblick Versuchsaufbau	33
2.3.2	Bestimmung des Inkubationsmodus	33
2.3.3	Kontamination der Fäden	34

2.3.4	Bestimmen des Messzeitraums	35
2.3.5	Reduzierung von Artefakten	35
2.4	Inkubation und Kultivierung	36
2.4.1	Vorgehen aseptischer Studienarm.....	36
2.4.2	Septischer Studienarm	37
2.5	Ausmessungs-Verfahren.....	40
2.5.1	Bilderfassung und Verarbeitung.....	40
2.5.2	Verblindung	40
2.5.3	Lage der Messpunkte	40
2.6	Ausschluss aus Messverfahren.....	41
2.7	Statistische Analyse	41
2.8	Konfokale Mikroskopie	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Bestimmung Messzeitpunkt	43
3.2	Korrelation der Messung unter Observern	43
3.3	Ergebnisse des aseptischen Studienarmes	44
3.3.1	Vergleich Monofil – Gezahnt.....	45
3.3.2	Vergleich Polyfil – Gezahnt.....	46
3.3.3	Triclosan-Sensibilität.....	46
3.4	Ergebnisse des septischen Studienarmes	47
3.4.1	Auswertung unter Annahme einer kalkulierten Antibiotikatherapie	47
3.4.2	Auswertung unter Annahme einer gezielten Antibiotikatherapie...	47
3.4.3	Beobachtung monofiler Faden.....	60
3.4.4	Triclosan-Sensibilität.....	60
3.5	Konfokale Mikroskopie	61
4	Diskussion.....	62

4.1	Ergebniszusammenfassung	62
4.2	Methodenvergleich	62
4.2.1	Unterschied in Messung der Bakterienmenge	63
4.2.2	Materialunterschied	64
4.3	Faktoren unterschiedlicher Adhärenz.....	65
4.3.1	Oberflächenstruktur	65
4.3.2	Material.....	65
4.3.3	Hydrophilie.....	66
4.3.4	bakterielle Adhäsion	66
4.3.5	Biofilmbildung	67
4.4	Beobachtungen im septischen Studienarm	68
4.4.1	größere Farbumschläge bei Testung mit Antibiotika.....	68
4.4.2	Anwendbarkeit „in vivo“	69
4.5	Triclosansensibilität von E. coli	70
4.6	Blick in die Zukunft	71
5	Studienlimitationen.....	72
6	Schlussfolgerung.....	73
7	Zusammenfassung.....	74
8	Literaturverzeichnis	75
9	Erklärung zum Eigenanteil	80
10	Veröffentlichungen.....	81
11	Danksagung	82

Abkürzungen und Zeichen

%	Prozent
°C	Grad Celcius
µg	Mikrogramm
<	kleiner als
>	größer als
Abb.	Abbildung
ABX	Antibiotikumtherapie
AG	Arbeitsgruppe
bzw.	beziehungsweise
CDC	Center of Disease Control
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
DNS	Desoxyribonukleinsäure
E. coli	Escherichia coli
E. faecalis	Enterococcus faecalis
E. faecium	Enterococcus faecium
EHEC	enterohämorrhagische E. coli
ESBL	Extended-Spectrum-Betalactamase
et al.	et alia, lateinisch für „und andere“
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde(n)
HUS	hämolytisch urämisches Syndrom
IKK	Intraklassen-Korrelations-Koeffizient
INC.	Incorporated (US-amerikanische Gesellschaftsform)
i.v.	intravenös
KBE	Kolonie-bildende Einheiten
l	Liter
Ltd.	Limited (englische Unternehmensform)
MA	Massachusetts
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NJ	New Jersey
o.ä.	oder ähnlich
OD	optische Dichte
OP	Operation
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit

PBS	Phosphate Buffered Saline
PDS	Polydioxanon
pH	potentia hydrogenii
SAL	Sterility Assurance Level
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. epidermidis	Staphylococcus epidermidis
Tab.	Tabelle
TSB	Tryptic Soy Broth
u.a.	unter anderem
US-\$	United States of America – Dollar
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
VRE	Vancomycin resistente Enterococcen
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Funde urzeitlicher Menschenschädel zeigen, dass bereits vor vielen tausenden Jahren Operationen durchgeführt wurden: in beinahe jedem Teil der Welt wurden Schädel mit Trepanationswunden gefunden, welche Merkmale einer knöchernen Heilung zeigen [1]. Diese Heilungszeichen sind Beweis, dass die Operation an einer lebenden Person und nicht post mortem durchgeführt wurde. Nach Jahrhunderten von Entwicklung und Forschung ist es inzwischen möglich, zahlreiche Erkrankungen durch einen chirurgischen Eingriff zu therapieren. Hierzu zählen nicht mehr nur Verletzungen, sondern auch multiple Erkrankungen u.a. des Magen-Darm-Traktes (wie z.B. Gallensteine, Entzündungen, Tumorleiden), des Herzens oder auch des Gehirns. Gemeinsam mit den nicht-chirurgischen Abteilungen entstehen so umfassende Therapiekonzepte, um schwere Erkrankungen, wie z.B. Tumorerkrankungen nach neuestem Wissensstand zu therapieren.

Die Anzahl der operativen Eingriffe in Deutschland zeigt seit vielen Jahren eine steigende Tendenz. Betrug die Gesamtzahl der erfassten vollstationären Operationen im Jahr 2005 noch 12.129.075, so ist diese Zahl in 10 Jahren um mehr als ein Drittel auf 16.422.693 gestiegen [2]. Mit 4.630.269 Eingriffen im Jahr 2015 zählen Operationen an den Bewegungsorganen zu den am häufigsten Durchgeführten [2]. In Deutschland fanden sich 2015 unter den 10 häufigsten Operationen sechs Eingriffe, welche gänzlich oder zumindest in Teilen den orthopädischen und unfallchirurgischen Abteilungen zuzuordnen sind. Diese Eingriffe sind entsprechend des amtlichen Operationen- und Prozedurenschlüssels Folgende [2]:

Rang 3	Zugang zur Lendenwirbelsäule, Os sacrum und Os coccygis
Rang 4	Arthroskopische Operation am Gelenkknorpel und den Menisken
Rang 7	chirurgische Wundtoilette [Wunddebridement] mit Entfernung von erkranktem Gewebe an Haut und Unterhaut
Rang 8	Implantation einer Endoprothese am Hüftgelenk
Rang 9	Offene Reposition einer Mehrfragment-Fraktur im Gelenkbereich eines langen Röhrenknochens mit Osteosynthese
Rang 10	Arthroskopische Operation an der Synovialis

Tabelle 1: Rang häufiger orthopädisch-/unfallchirurgischer Eingriffe

Ausgenommen die chirurgische Wundtoilette und die Frakturversorgung der Röhrenknochen ist den genannten operativen Eingriffen zumindest ein großer elektiver Anteil zuzusprechen.

Die Zunahme der Eingriffszahlen ist ein weltweites Phänomen. Im Gesamten ist vor allem der Kaiserschnitt weltweit mit dem größten zahlenmäßigen Anstieg zu nennen [3]. Der Anstieg der Eingriffszahlen wird in der Fachliteratur, aber auch in der Bevölkerung kontrovers diskutiert. Ursache für den Anstieg auch der elektiven Eingriffe unabhängig des Fachgebietes ist unter anderem die Entwicklung von neuen und die Verbesserung von bestehenden OP-Verfahren, die durch Sinken der Komplikationsrate und höhere Erfolgsraten dazu führen können, bei einer Abwägung des Procedere die operative der konservativen Therapie vorzuziehen. Es ist davon auszugehen, dass durch die Entwicklung von neuen, weniger invasiven und effizienteren Verfahren der Trend des Anstiegs der OP-Zahlen bestehen bleiben wird [2]. Die demographische Entwicklung in Deutschland zeigt eine zunehmende Lebenserwartung, welche auch die Möglichkeit von Häufung von chronischen Erkrankungen erhöht, die zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen und eine Erhöhung der Kosten des Gesundheitssystems verursachen [4]. Gerade degenerative Veränderungen im Bereich des Bewegungsapparates verursachen hier oft Beschwerden, welche zu einer Reduzierung der Lebensqualität führen. Auch im Bereich der endoprothetischen Versorgung spielt diese Entwicklung eine große Rolle.

Es wird zudem diskutiert, inwieweit wirtschaftliche Gründe für die Zunahme der

Eingriffszahlen eine Rolle spielen. In einer Befragung unter Chefärzten, Pflegedirektoren und Geschäftsführern im Jahr 2015 „gaben 46 % der befragten Chefärzte an, aus ökonomischen Gründen bereits nützliche Maßnahmen vorenthalten oder durch weniger effektive, aber kostengünstigere Alternativen ersetzt zu haben“ [5]. Außerdem gaben 39% der Chefärzte an, zu „glauben, dass in ihrem Fachgebiet wirtschaftliche Rahmenbedingungen zu überhöhten Fallzahlen führen“ [5]. Mögliche Folgen einer solchen Entwicklung werden an dieser Stelle nicht weiter diskutiert.

Im Rahmen der Ökonomisierung ist jedoch nicht nur die reine Anzahl an operativen Eingriffen bedeutend. Durch kürzere OP-Zeiten und effektive Wechselzeiten zwischen zwei Operationen im gleichen Saal soll eine maximale Nutzung der vorhandenen Ressourcen ermöglicht werden. Das Ende der allermeisten chirurgischen Eingriffe besteht aus der Wundnaht und dem Aufbringen eines Wundverbandes. Je nach Art der Operation kann der Wundverschluss eine bedeutende Zeit in Anspruch nehmen, da mehrere Schichten von Nähten notwendig sind, um sämtliche zuvor eröffneten oder durchtrennten Gewebsschichten wieder adäquat aneinander zu adaptieren, bevor letztlich die Haut verschlossen werden kann. Der Verschluss der tieferliegenden Gewebe, wie beispielsweise auch der Muskulatur, ist notwendig, um eine korrekte Funktionalität des Körpers beizubehalten. Neben ästhetischen Gesichtspunkten ist ein regelrechter Verschluss der Haut weiterhin essenziell, um die Schutzbarriere des Körpers gegen die Umwelt und die dort vorherrschende Keimbeseidlung wieder herzustellen. Dabei wird versucht, durch Anwendung von Hilfsmitteln oder Materialien, die Zeit des Wundverschlusses möglichst kurz zu halten, während eine adäquate Adaptierung der Wundränder gegeben bleibt. Ein häufig angewandtes Utensil ist beispielsweise das sogenannte Klammernahtgerät, welches von der Wirkweise ähnlich einem Bürotacker die Wundränder aneinander adaptiert fixiert.

1.1 Nahtmaterialien

Die Haut hat, neben zahlreichen weiteren Funktionen, vor allem auch eine Schutzfunktion für den Organismus, indem sie als Barriere gegenüber der Außenwelt dient. Daher ist ein adäquater Wundverschluss für jeden operativen Eingriff unerlässlich. Kommt es im Rahmen der Operation zu einem Eindringen von Bakterien in den Situs oder gelangen Bakterien postoperativ durch eine möglicherweise insuffiziente Hautnaht in den Körper, können sich beispielsweise Wundinfektionen ausbilden. Selbstverständlich ist neben der Haut auch ein regelrechtes Zusammenführen der sonstigen Gewebe, wie z.B. von Muskeln, Hohlorganen oder auch dem Darmlumen, zum Wiederherstellen einer normalen Körperfunktion unerlässlich. Im Folgenden werden verschiedene Nahtmaterialien vorgestellt und erläutert.

1.1.1 Historische Materialien

Verschiedenste Materialien haben in der Geschichte der Medizin Anwendung im Bereich des Wundverschlusses gefunden. So bestanden die ersten Fäden aus Seide, Baumwolle oder Tierdarm. Außerdem fanden Haare oder Metallfäden, wie z.B. Kupfer oder auch Gold Anwendung, während heutzutage vornehmlich synthetische Fäden Anwendung finden [6].

Eine außergewöhnliche Methode ist aus Amerika überliefert: hier wurden die Beißwerkzeuge von Ameisen genutzt, um Wunden zu verschließen. Dabei wurden die Ameisen über die adaptierten Wundränder gehalten. Nachdem diese zugebissen hatten, wurden die Körper vom Kopf entfernt und die Wunde blieb somit verschlossen [7].

1.1.2 Materialeigenschaften und Bestandteile von chirurgischem Nahtmaterial

Auf Grund des verwendeten Materials und dessen Verarbeitung lassen sich Fäden in zwei Gruppen mit jeweils zwei Kategorien einteilen: je nach Verhalten des Nahtmaterials im Körper wird zwischen resorbierbaren und nicht-

resorbierbaren Fäden, sowie abhängig von der Verarbeitung zwischen monofilen bzw. polyfilen Fäden unterschieden.

Resorbierbare Fäden, beispielsweise aus Polyglykolsäure, Polyglactin 910 oder Polydioxanon (Polymer aus Glykolsäure und Ethylenglycol) werden intrakorporal durch Hydrolyse abgebaut. Auch Tierdärme werden teilweise noch verwendet. Diese werden intrakorporal durch Proteolyse zersetzt.

Zu den heute häufig verwendeten nicht resorbierbaren Materialien gehören Polyamid 6 oder Polyethylen, welcher zu den klassischen Kunststoffen zählt.

Die Struktur des Fadens ist wichtig für die Anwendung im Rahmen des operativen Vorgehens. Zur Hautnaht werden beispielsweise in der Regel monofile Fäden, also solche mit glatter Oberfläche genutzt, welche aus einer einheitlichen glatten Fadenstruktur bestehen [8]. Dem entgegengesetzt gibt es Fäden, welche aus mehreren Strängen von kleinsten Fäden zu einem polyfilen Faden verflochten werden. Möchte man sich diese Struktur bildlich vorstellen, so kann als makroskopischer Vergleich eine Reepschnur, wie sie zum Beispiel im Bergsport verwendet wird herangezogen werden. Polyfile Fäden zeigen meist einen besseren Knotenhalt, besitzen aber auch durch die raue Oberfläche eine Sägewirkung beim Durchgleiten von Gewebe, welche zu einer zusätzlichen Verletzung des Gewebe oder gar zu einer Insuffizienz der Naht führen kann. Außerdem kann eine sogenannte „Dochtfunktion“ beobachtet werden, welche das Aufnehmen und Transportieren von Flüssigkeiten entlang des Fadens beschreibt [8].

Um die Vorteile beider Fäden zu vereinen gibt es Fäden, welche einen polyfilen Kern besitzen, die mit einem einheitlichen Überzug aber eine monofile Oberfläche aufweisen und somit die Sägewirkung reduzieren sollen.

1.1.3 Anwendungsgebiete der verschiedenen Nahtmaterialien

Die unterschiedlichen Fadeneigenschaften führen zu einer spezialisierten Anwendung der jeweiligen Fäden an den unterschiedlichen Geweben.

Resorbierbare und geflochtene Fäden werden vor allem bei Nähten von Parenchym, Darm, Muskeln, Subcutangewebe oder bei Ligaturen verwendet. Bei der Naht dieser Gewebe ist ein sicherer Knotenhalt essentiell und eine spätere Entfernung der eingebrachten Naht ist nicht mehr möglich, da keine Zugriffsmöglichkeit auf die Naht ohne einen erneuten operativen Eingriff möglich ist. Resorbierbare monofile Fäden finden Anwendung bei der Naht von Blase, Darm, Gefäßen, Peritoneum, Faszien und Sehnen. Da monofile Fäden keine starke Sägewirkung aufweisen werden diese bei Naht von sehr dünnen und empfindlichen Geweben oder Gewebsschichten eingesetzt. Die Nutzung von resorbierbaren Fäden ergibt sich hier aus der soeben beschriebenen fehlenden Möglichkeit der postoperativen Fadenentfernung.

Nicht-resorbierbare Fäden werden als monofile Fäden vor allem als Hautnaht und bei der Naht von Gefäßen benutzt. Gerade bei der Hautnaht ist ein leichter Fadenzug nach Abschluss der Wundheilung möglich. Ein monofiler Faden eignet sich aufgrund der geringeren Oberfläche und der damit verbundenen Bakterienadhärenz besonders auf der mit zahlreichen Keimen besiedelten Haut. Nicht-resorbierbare polyfile Fäden werden vor allem bei freien Ligaturen und Annähten, z.B. von Drainagen oder auch bei der Naht von bradytrophem Geweben, wie z.B. großen Sehnen, verwendet [8, 9]. Vor Allem bei Letzterem ist eine lange Zugfestigkeit des Nahtmaterials notwendig um ein sicheres Verheilen der Sehne und somit ein regelrechtes Operationsergebnis zu erzielen.

Neben klassischem Fadenmaterial gibt es weitere Materialien, die sich zum Adaptieren von Gewebe eignen. Im Bereich von minimalinvasiven Operationen in Körperhöhlen mit Anwendung von Trokaren, beispielsweise in der Bauchhöhle, finden kleine Metallklammern Anwendung. Oft ist das Abbinden von Gefäßen durch eine sogenannte Ligatur im Rahmen von endoskopischen Operationen zeitaufwendig und trainingsintensiv. Durch die Verwendung von Metallklammern ähnlich dem Klammernahtgerät steht hier eine deutlich weniger zeitintensive Alternative zur Verfügung.

Für den oberflächlichen Wundverschluss werden des Weiteren Klebstoffe, zumeist auf Acryl-Basis, angewendet. Diese eignen sich jedoch in erster Linie vor allem für kleine und oberflächliche Wunden. Verstärkt werden kann die Adaption der Wundränder durch Wundverschlussstreifen, welche die auf die Wunde wirkenden Kräfte reduzieren.

1.2 Wundinfektion

Eine Infektion ist laut dem deutschen Infektionsschutzgesetz definiert als „Aufnahme eines Krankheitserregers und seine nachfolgende Entwicklung oder Vermehrung im menschlichen Organismus“ [10]. Eine Wundinfektion kann hierbei die Entzündung einer Wunde im Sinne einer Verletzung durch ein Trauma sein, durch welches Bakterien in die Wunde gelangen, oder aber sie beschreibt eine Wunde, welche durch einen operativen Eingriff entstanden ist. Eine Infektion mit einer vorausgegangenen ärztlichen Maßnahme wird als iatrogene Infektion bezeichnet [11]. Die für oberflächliche Wundinfektionen verantwortlichen Keime entstammen der Standortflora des Menschen oder bei Biss- und Kratzwunden auch von Tieren. Die Standortflora ist die Gesamtheit der physiologischerweise den Menschen besiedelnden Keime. Hierbei wird unterschieden zwischen residenter Flora, welche die ständige Besiedelung bezeichnet und transienter Flora, die eine vorübergehende Besiedelung, welche die residente Flora in der Regel jedoch nicht aus dem Gleichgewicht bringt. Diese Standortflora findet sich auf der Haut, in der Mundhöhle, dem Magen-Darmtrakt, sowie in der Vagina. Zwischen den besiedelnden Keimen und dem menschlichen Organismus besteht hier teilweise ein symbiontisches Verhältnis [12]. Gelangen diese Keime nun, z.B. durch eine Wunde, in die Blutbahn oder in tiefere sonst sterile Gewebsschichten, so können diese sich hier Vermehren und eine Wundinfektion auslösen, welche schwerwiegende Folgen für den Organismus haben kann.

1.2.1 Epidemiologischer Hintergrund der Wundinfektion

Wundinfektionen sind in Deutschland mit 24,3% die häufigsten nosokomialen Infektionen [13]. Die Anzahl solcher Infektionen in Deutschland betrug im Jahr 2008 schätzungsweise 400.000-600.000 [14]. Ebenso sind Wundinfektionen für erhöhte Morbiditätsraten und längere stationäre Aufenthalte in den behandelnden Kliniken verantwortlich. Daten aus dem deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) zeigen hier im Durchschnitt eine um 7-8 Tage verlängerte Aufenthaltsdauer in den behandelnden Krankenhäusern, was insgesamt eine Gesamtzahl von mehr als einer Millionen zusätzlicher Krankenhaustage in Deutschland bedeutet [14].

Außerdem besteht - ausgehend von Daten der USA - eine erhöhte Mortalität von 3% bei zusätzlichen jährlichen Kosten von 1 Milliarde US-\$ [15].

1.2.2 Infektionsprophylaxe

In der Geschichte der Medizin wurden vielseitige Anstrengungen unternommen, um die Anzahl der Wundinfektionen zu reduzieren. Grundlage war die Erkenntnis, dass mangelnde Hygiene eine Ursache von infektiösen Erkrankungen und deren weiteren Ausbreitung ist. Beschrieben wurde dies 1860 durch Ignaz Semmelweis, welcher bereits 1847 den Zusammenhang zwischen mangelnder Händehygiene und Kindbettfieber beobachtete [16]. Robert Koch identifizierte wenige Jahre später Bakterien als infektionsverursachende Krankheitserreger im Rahmen seiner Untersuchung der Milzbrand-Krankheit [17]. Durch die Entdeckung und Weiterentwicklung der Antisepsis, also die Abtötung von Bakterien im Operationsgebiet, durch Joseph Lister, welche er im Oktober 1877 erstmals demonstrierte [18] war ein weiterer Meilenstein der Geschichte der Chirurgie erreicht. Durch die Entdeckung von Penicillin im Jahr 1929 durch Alexander Fleming [19] war man nun in der Lage, auch bereits bestehende Infektionen wirksam zu bekämpfen. Der heutige Standard zur Vermeidung von Infektionen ist die sogenannte Asepsis, bei der versucht wird möglichst erst gar keine Bakterien in den Wundstus gelangen zu lassen. Die von Ernst von Bergmann um die Jahrhundertwende entwickelte

Dampfsterilisation ist in weiterentwickelter Form noch heute Goldstandard in der Sterilisation von Operationsmaterialien [20].

Aus den vorhandenen Studien zum Thema der perioperativen Infektionen wurde durch das amerikanische Center of Disease Control (CDC) im Jahr 2017 die eigene Leitlinie von 1999 überarbeitet und Maßnahmen zur Prophylaxe von perioperativen Wundinfektionen empfohlen. Die Durchführung einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe, sowie eine perioperative Kontrolle der Blutzuckerwerte mit Zielwerten unter 200mg/dl wird empfohlen. Des Weiteren wird eine präoperative alkoholische Hautdesinfektion empfohlen, außerdem das Aufrechterhalten einer Normothermie und das Erhöhen des Sauerstoffanteils in der Einatemluft während der eigentlichen Operation [21]. Neben diesen Maßnahmen gibt es zahlreiche weitere Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut zur Prävention postoperativer Wundinfektionen, welche beispielsweise auch bauliche Einrichtungen, wie Laminar Air Flow, oder organisatorische Maßnahmen, wie Minimierung der präoperativen Verweildauer empfiehlt [22]. Außerdem wird die inzwischen bei aseptischen Eingriffen obligate Verwendung von sterilen Handschuhen, OP-Kitteln, Instrumentarium und ähnlichem geregelt [22].

Im eigentlich sonst sterilen OP-Gebiet findet man die meisten Bakterien im Bereich der Wundränder auf der Hautoberfläche. Anders als bei den sterilisierten Materialien lässt sich die Haut des Patienten nicht in einer Art und Weise behandeln, dass hier Sterilität erzielt werden kann. Daher spricht man von einer Desinfektion. Die Desinfektion ist definiert als Reduktion der Krankheitserreger, „dass von ihnen keine Infektion bzw. Erregerübertragung mehr ausgehen kann“ [12]. Dies entspricht einer Keimreduktion um den Faktor von mindestens 10^{-5} [11].

Auch der Begriff der Sterilität als solches ist definiert mit einem Restrisiko einer Kontamination. Dieses beträgt laut Robert-Koch-Institut 1:1.000.000 und wird als SAL 10^{-6} (sterility assurance level) angegeben [11]. Von einer 100%igen Keimfreiheit kann hier also nicht ausgegangen werden. Mehrere Risikofaktoren

begünstigen eine höhere verbleibende Keimzahl auf der Hautoberfläche oder im OP-Gebiet. Bei einer initial hohen Bakterienlast, welche um den Faktor 10^{-5} reduziert wird, verbleiben auch nach Desinfektionsmaßnahmen im Vergleich noch vermehrt Bakterienkolonien. Eine solche erhöhte Bakterienlast kann verursacht werden durch lokale Infekte, erhöhte Glucose-Konzentrationen, Immunsuppression, oder auch im Rahmen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) [23]. Die durch die auf der Haut verbliebenen vitalen Bakterien bestehende Gefahr liegt darin, dass diese durch Operationsprozeduren, wie z.B. der Wundnaht oder dem Einbringen von Implantaten, von der Oberfläche in tiefere Gewebsschichten gebracht werden und hier im Verlauf wie oben beschrieben zu Wund- oder Protheseninfekten führen können.

1.3 Biofilm

Nach dem Einbringen in den Körper wird körperfremdes Material rasch von Gewebsproteinen wie beispielsweise Fibrinogen, Fibronectin oder auch Collagen bedeckt, welche als Adhäsine für Bakterien fungieren [24]. Ist dann eine bakterielle Kontamination erfolgt, sind die durch Granulozyten gesteuerten körpereigenen Schutzmechanismen zur Infektabwehr nicht mehr in der Lage, einen Infekt effektiv zu verhindern. Durch viele Bakterien können nun Stoffe, zumeist Polysaccharide gebildet werden, welche die Bakterien schützend umgeben womit sich ein sogenannter Biofilm bildet. Als Biofilm bezeichnet man eine Bakterienpopulation, welche von einer Extrazellulärmatrix eingekapselt ist [25]. Zu mehr als 70% besteht Biofilm aus dieser Extrazellulärmatrix, welche zum Größten Teil Wasser enthält [26]. Er besitzt unterschiedlich dichte und große Areale, welche durch Flüssigkeitskanäle miteinander verbunden sind. Diese durch konfokale Mikroskopie nachgewiesenen Kanäle dienen zum Transport von Sauerstoff, Boten- oder Nährstoffen [25].

Bei zahlreichen Erkrankungen wird ein Zusammenhang mit Biofilmbildung vermutet, bzw. ist ein Zusammenhang bereits nachgewiesen. Dies betrifft vor allem Infektionen in Darm, Harnleitern, Mundhöhle oder Bindehäuten. Auch bei

der zu Beginn des Kapitels angesprochenen Implantation körperfremden Materials unterstützt eine Biofilmbildung die weitere Kolonisierung [25].

Zudem wird beobachtet, dass es im Bereich von Wundnähten zu Biofilmbildung durch Bakterien, hier vor allem gram-positiven Kokken wie etwa *Staphylokokkus epidermidis*, kommt [27].

Dies ist vor allem in der Hinsicht problematisch, dass Biofilme eine für viele Antibiotika undurchdringliche Barriere bilden, sodass eigentlich auf das entsprechende Antibiotikum sensitive Bakterien nun sich der Wirkung entziehen können. Des Weiteren wird beschrieben, dass ein wesentlicher Teil der Bakterien im Biofilm in einen Zustand reduzierter metabolischer Aktivität übergeht, in welchem dann die Widerstandsfähigkeit gegenüber Antibiotika deutlich erhöht ist [25]. Eine im Jahr 2002 veröffentlichte Studie von Olson et al. testete 12 verschiedene Antibiotika und konnte hier die gerade beschriebene Problematik eindrücklich aufzeigen: Waren im Rahmen der Testung ausgewählter Bakterien in planktonischer (frei in Nährlösung schwimmend) Form diese noch sensibel auf niedrige Antibiotika-Konzentrationen, so zeigte sich nach Biofilmbildung eine Resistenz gegen die getesteten Antibiotika [28]. Gerade Antibiotika, welche unabhängig vom Zellwachstum wirken, sind hier von enormer Bedeutung. Imipenem und Ciprofloxacin zeigten hier bei einer Studie mit *E. coli* bessere Ergebnisse als beispielsweise β -lactam-Antibiotika. Allerdings war die Wirkung auch hier noch schwächer als bei planktonischen Bakterien [29]. Ähnliche Ergebnisse konnten mit *P. aeruginosa* und Anwendung von Fluorchinolonen gezeigt werden [30]. Rifampicin ist ein Antibiotikum, welches ebenfalls eine gute Wirksamkeit bei Biofilm-assoziierten Infekten zeigte [31].

In über 60% aller klinischen Infektionen spielt die Biofilm-Bildung eine Rolle [32]. Gerade im Bereich operativer Fachrichtungen, wie z.B. der Orthopädie/Unfallchirurgie, ist zur Behandlung von Infekten im Bereich von eingebrachtem Fremdmaterial häufig die operative Entfernung der eingebrachten Implantate notwendig.

Ist das Einbringen einer Endoprothese eine fachspezifische Maßnahme, so ist ein Thema in allen operativen Fachbereichen von zentraler Bedeutung: die Wahl des passenden Nahtmaterials zum Verschluss der jeweiligen Wundschichten. Denn gerade bezüglich Bakterienadhäsion ist die Beschaffenheit des Nahtmaterials von zentraler Bedeutung [33]. Eine große Rolle spielt hier wie oben beschrieben die Oberflächenstruktur. So bieten - wie bereits erwähnt - geflochtene Fäden zum einen eine größere Oberfläche, zum anderen entstehen durch das Auf- und Abtauchen der einzelnen geflochtenen Stränge auch Nischen und Vertiefungen, welche eine bakterielle Adhäsion begünstigen und somit eine Kontamination und letztlich das Entstehen einer Wundinfektion fördern [34].

1.4 weiterentwickelte Fadenmaterialien

1.4.1 Beschichtung von Fadenmaterial

Nach Erkennen der Problematik, dass das Fadenmaterial als eingebrachtes Fremdmaterial mit teilweise sogar Dochtwirkung in die tieferen Gewebeschichten Wundinfektionen deutlich begünstigt, wurden bereits in frühen Jahren Versuche mit unterschiedlichen Materialien und Beschichtungen unternommen, um die bakterielle Kolonisation zu verhindern: So wurden Fäden beispielsweise mit Chrom, Silikon, Iod oder auch Wachs beschichtet [34, 35]. Durch moderne Material- und Fertigungstechniken mit dichteren und gerade auch kompakteren geflochtenen Fäden, wurden die oben beschriebenen Fäden mit der Zeit durch das heute verwendete Fadenmaterial abgelöst [34].

In der Entwicklung von Nahtmaterialien mit verbesserten Eigenschaften gegenüber bakterieller Besiedelung hat sich aktuell vor allem die Beschichtung mit Triclosan, einem Breitspektrum-Antiseptikum, durchgesetzt. Triclosan wird bereits seit 40 Jahren in verschiedensten Produkten, wie zum Beispiel in Seife oder Zahnpasta, eingesetzt. Durch Hemmung der FabI und InhA Enoyl-Reduktase wirkt Triclosan bakterizid. Die oft deutlich über der jeweiligen minimalen Hemmkonzentration liegenden Konzentrationen von Triclosan führen

dazu, dass eine bakterizide Wirkung bei eigentlich Triclosan-resistenten *E. coli* Stämmen durch Kaliumausstrom und Membrandestabilisierung beobachtet werden konnte [36]. Bei *P. aeruginosa* konnten zwei Enoyl-Reduktasen identifiziert werden, die bei der Resistenzentwicklung gegenüber Triclosan eine Rolle spielen [37].

In der Literatur wird Triclosan als effektiv gegen Stämme von *Staphylokokkus aureus* beschrieben, wohingegen Stämme von *Pseudomonas aeruginosa* hochresistent sind [36]. Bei in-vivo Versuchen am Meerschweinchen zeigte sich eine signifikante Hemmung des Wachstums von *S. aureus* am Triclosan beschichteten VICRYL™ PLUS im Vergleich zum nicht Triclosan-beschichteten VICRYL™ [38]. Wie bei Antibiotika können auch bei Triclosan unterschiedliche Resistenzmuster bei unterschiedlichen Bakterien durch Mutation oder vermehrter Produktion der Enoyl-Reduktase auftreten [39]. Durch Einwirkung von langsam steigenden Triclosan-Konzentrationen in entsprechendem Laborsetting konnten Triclosan-resistente Keime angezüchtet werden [36]. Somit bietet auch die Triclosan-Beschichtung weiterhin gewisse Limitationen in Bezug auf das vorliegende Keimspektrum an. In der WHO-Leitlinie zur Prävention von Wundinfektionen bei operativen Eingriffen wird die Anwendung von Triclosan-beschichteten Fäden unabhängig vom jeweiligen Eingriff bedingt empfohlen [40].

1.4.2 gezahntes Nahtmaterial

Ein neuer Schritt in der Entwicklung von Nahtmaterialien ist die Anwendung von Fäden mit Widerhaken. Diese bestehen aus einer monofilen Basis und von dieser Basis weg stehenden mono- bzw. bidirektionale Widerhaken. Zum Zeitpunkt der Studie sind nach Kenntnisstand des Autors folgende Produkte dieser Art im Handel erhältlich:

- Quill™ (Surgical Specialties Corporation)
- V-loc™ (Covidien)
- Stratafix™ (Ethicon)

In der Literatur werden diesen neuartigen Fäden diverse Vorteile zugeschrieben:

Durch das Vorhandensein von Widerhaken blockiert sich der Faden im Gewebe selbst, sodass die Notwendigkeit des Knotens der Fäden entfällt. Auch sind damit einfacher fortlaufende Nähte durchführbar. Aus diesen zwei Gründen sollte somit eine kürzere OP-Dauer erreichbar sein. In einer Studie von Gililland et al. wird eine Verkürzung der OP-Zeit im Rahmen der Implantation einer Knieendoprothese von durchschnittlich 2,3 Minuten beschrieben [41]. Dies wiederum habe sowohl eine Verringerung des perioperativen Risikos durch die kürzere Narkosedauer zur Folge, als auch einen finanziellen Vorteil in Hinsicht auf Auslastung der OP-Kapazitäten.

Außerdem wird ein verringertes Nekrosierisiko im Bereich der Naht beschrieben. Im Bereich der geknoteten Fäden bei der Einzelknopfnah im Gegensatz zur fortlaufenden Naht ist der Druck auf das Gewebe am größten, weswegen hier bei großer Krafteinwirkung eine Minderperfusion entstehen kann, welche unter Umständen zum Gewebsuntergang führen kann [42]. Darauf folgt eine lokale Gewebsreaktion mit Inflammation und enzymatischem Gewebsuntergang, welche einer Wunddehiszenz [43], sowie einer Wundinfektion, aber auch der Bildung von Narbenwucherungen förderlich ist [44]. Die homogene Kraftverteilung, welche den mit Widerhaken bestückten Fäden zugeschrieben wird, verhindere das Entstehen von ischämischen Arealen im Wundbereich und ermögliche gleichzeitig einen vergleichbaren oder gar dichteren Wundverschluss im Vergleich zu ungezahnnten Fäden [45] bei gleichem kosmetischem Ergebnis [46]. In mehreren klinischen Untersuchungen werden den Fäden außerdem gleiche oder überlegene Eigenschaften in Hinblick auf die Entstehung von Komplikationen bezüglich des Wundverschlusses im Vergleich mit monofilen Fäden, etwa bei der Knieendoprothesenimplantation [41, 47], aber auch im Rahmen von vesikourethralen Anastomosen [48] und gynäkologischen Eingriffen [49] zugeschrieben.

Da insgesamt das Auftreten postoperativer Wundinfektionen prozentual zur Gesamtmenge der durchgeführten operativen Eingriffe gering ist (niedrige

Vortest-Wahrscheinlichkeit), ist bei gleichzeitig zahlreichen Störfaktoren eine belastbare Aussage in-vivo nur mit sehr hohen Fallzahlen möglich. Diese sind in der klinischen Praxis nur mit sehr großem Aufwand zu erreichen. Eine Alternative stellt eine in-vitro Untersuchung der mikrobiologischen Eigenschaften des Nahtmaterials dar. Bezüglich des gezahnten Nahtmaterials erschien im Jahr 2013 eine solche in-vitro Studie von Fowler, JR et al. In dieser Studie wurde die bakterielle Adhärenz an unterschiedlichen Fadenmaterialien durch Bestimmung der Bakterienzahl in einer Waschlösung beurteilt, in welcher der zuvor inkubierte Faden gespült wurde. Außerdem erfolgte eine Bebrütung auf Farbumschlagsagar und eine Messung der darauf nach definierter Bebrütung beobachteten Umschlagshöfe. Die genannte Studie bescheinigt dem verwendeten Faden Quill™ eine Überlegenheit hinsichtlich mikrobiologischer Eigenschaften im Vergleich nicht nur zu polyfilen, sondern auch monofilen Fäden [50]. Im Vergleich zu monofilen Fäden ist die Oberfläche jedoch rauer und größer, und sie bietet Rückzugsnischen an der Basis der Zähne, sodass diese präsentierten Ergebnisse bei neutraler Betrachtung von außen nicht primär plausibel erscheinen[51].

1.5 Studienhypothese

Um die Ergebnisse der Studie von Fowler et al. [50] einer erneuten Prüfung zu unterziehen, wurde in Anlehnung an Fowlers Studie ein ähnliches Studiendesign entwickelt, um das bakterielle Wachstum an unterschiedlichen Nahtmaterialien zu untersuchen. Auf Grund der unterschiedlichen oben dargelegten Fadeneigenschaften erwarteten wir im Vergleich zu polyfilen Fäden geringere bakterielle Adhäsion bei dem monofil-basierten gezahnten Faden. Im Vergleich zu einfachen monofilen Fäden jedoch erwarteten wir, anders als in der Studie von Fowler et al. [50] beschrieben, eine vermehrte bakterielle Adhäsion[51].

Neben der schlichten Oberflächenvergrößerung und der raueren Oberfläche sind die Nischen unter den Widerhaken möglicherweise auch geeignet, anhaftenden Bakterien eine Nische zu bieten sich dort durch Bildung von

Biofilm einer antibiotischen Therapie zu entziehen. Daher erwarteten wir stärkere Unterschiede im Vergleich des gezahnten monofil-basierten Quill™ mit einfachem monofilem Fadenmaterial nach längerer Inkubationszeit mit anschließender antibiotischer Therapie.

Zusätzlich zur semiquantitativen Darstellung des bakteriellen Wachstums auf Farbumschlagagars als Indikator für bakterielle Adhäsion bzw. Kolonisation mit Biofilm erfolgte eine mikroskopische Analyse zur qualitativen Beurteilung der Lokalisation der Bakterienkolonien. Wir erwarteten dabei, gerade im Bereich unter den Widerhaken vermehrte Präsenz von Bakterien vorzufinden[51].

2 Material und Methoden

2.1 grober Versuchsaufbau

Zur Überprüfung der Studienhypothese wurde ein in-vitro Modell zur Untersuchung von kontaminiertem Nahtmaterial entwickelt, welches physiologische Bedingungen einer chirurgischen Wunde imitiert. Hierfür wurden zwei Studienarme verwendet: zum einen wurde die bakterielle Aktivität auf chirurgischem

Nahtmaterial in einer angenommenen aseptischen Wunde untersucht, zum anderen wurde die Möglichkeit einer antibiotischen Therapie in einem septischen Wundgebiet und nach stattgefunder Biofilm-Bildung getestet.

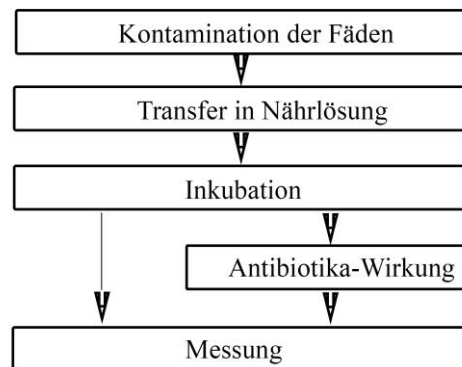


Abbildung 1: Übersicht des Versuchsaufbaus als Pfeildiagramm

2.2 Materialien

2.2.1 verwendetes Nahtmaterial

Zur Untersuchung wurden Nahtmaterialien herangezogen, welche in der orthopädischen Universitätsklinik in Tübingen Verwendung finden, um einen möglichen Einsatz in einem direkten Vergleich abwägen zu können. Zusätzlich zu den bereits in der Abteilung benutzten Fäden wurde das Nahtmaterial Quill™ (Surgical Specialties Corporation, Braintree, MA, USA) als Vertreter aus der Reihe der gezahnten Fäden getestet, welcher in vorliegenden Studien als mikrobiell überlegen beschrieben wurde [50].

Alle Fäden wurden in der Stärke 0 getestet: der monofile Faden Ethilon™ II aus Polyamid 6 (Ethicon Inc. Sommerville, NJ, USA), der geflochtene VICRYL™ aus Polyglactin 910 (Ethicon Inc.), sowie der Triclosan-beschichtete VICRYL™

PLUS (Ethicon Inc.) und der gezahnte Quill™ (Surgical Specialties), ebenfalls aus Polydioxanon.

2.2.2 verwendete Bakterien

In die Studie eingeschlossen wurden fünf Bakterienstämme, welche im Jahr 2012 unter den am häufigsten im Rahmen von chirurgischen Wundinfekten der orthopädischen Universitätsklinik Tübingen nachgewiesenen Keimen vorgefunden wurden[51]. Die Auswahl der Bakterienstämme ist ein entscheidender Punkt bei der Vorbereitung jeder Studie mit mikrobiologischer Fragestellung.

Für die Auswahl erfolgte die Auswertung von insgesamt 134 Nachweisen pathogener Keime von Abstrichen, Blutkulturen, Punktaten oder Urinproben aus der orthopädischen Universitätsklinik Tübingen durch das Mikrobiologische Institut der Universität Tübingen. Aus den 7 häufigsten wurden folgende Stämme ausgewählt:

2.2.2.1 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) war der mit 35 von 134 positiven Testergebnissen häufigste nachgewiesene Keime in Wundabstrichen, Blutkulturen und Punktaten.

S. aureus ist ein grampositives Bakterium, welches sich in Kugelform zu Haufen anordnet. Physiologisch kann *S. aureus* auf der menschlichen Haut und Schleimhäuten vorkommen und zählt somit zur dortigen sogenannten Standortflora. Durch Bildung von Polysacchariden, Adhäsinen und Proteinen hat *S. aureus* zahlreiche Eigenschaften, welche ihn vor Phagozytose und Zugriff durch das körpereigene Immunsystem schützen können. Die eben genannten Adhäsine spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung von Biofilm. Des weiteren bildet *S. aureus* unter Anderem extrazelluläre Antikörper und Toxine, welche von großer Bedeutung für eine Krankheitsentstehung und Virulenz sind [12]. Bezüglich Triclosan wird *S. aureus* ursprünglich als sensitiv beschrieben, jedoch zeigt die Studienlage der letzten Jahre, dass die Bakterien

auch hier in der Lage sind, eine Resistenz ähnlich einer Antibiotikaresistenz zu entwickeln [52].

Für die hier präsentierte Studie wurde der Stamm RN6390 aus den Beständen des Interfakultären Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin der Universität Tübingen herangezogen. Dieser Stamm unterscheidet sich von aktuellen klinischen Isolaten [53] insofern, als dass dem Stamm RN6390 eine erhöhte Bildung von Exotoxinen bei gleichzeitig verringerter Biofilmbildung im Vergleich mit klinischen Isolaten zugeschrieben wird [54].

Vor Anwendung in dieser Studie wurde ein Antibiogramm auf Müller-Hinton-Agar durchgeführt, um ein mögliches Resistenzspektrum des Erregers abzuschätzen (siehe Abb. 2). Hier zeigte sich eine Sensibilität gegenüber allen getesteten Antibiotika.

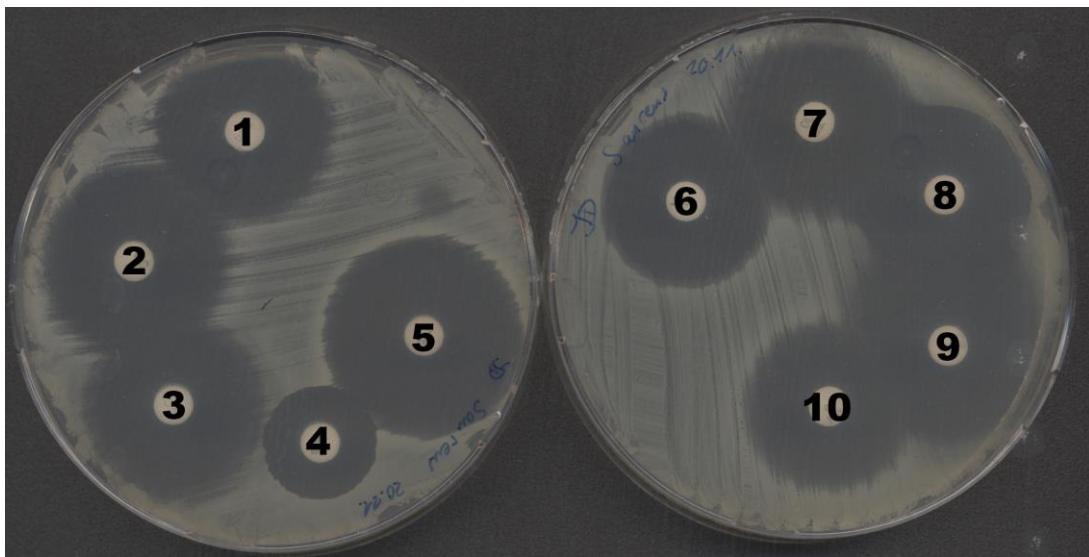


Abbildung 2: Antibiogramm *S. aureus*, Zwei Petrischalen mit eingegossenem Müller-Hinton-Agar und aufliegenden Antibiotika-Plättchen 1-10; (1) Erythromycin, (2) Clindamycin, (3) Ciprofloxacin, (4) Vancomycin, (5) Rifampicin, (6) Trimethoprim+Sulfamethoxazol, (7) Tetracyclin, (8) Cefoxitin, (9) Penicillin, (10) Gentamycin; die flächige weißliche Farbe zeigt das bakterielle Wachstum auf der Agarplatte, während die klaren Bereiche um die Antibiotikaplättchen Zeichen der Hemmung eines bakteriellen Wachstums in Abhängigkeit von der jeweiligen Sensibilität sind; die jeweilige Zuordnung des Antibiotikums zur entsprechenden Nummer entnehmen Sie Tab. 2

Getestet wurden entsprechend der Standardvorgehensweise des Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Tübingen folgende Antibiotika (in Spalte 4 die der Abbildung 2 entsprechende Ziffer):

Beschriftung	Wirkstoff	Menge	Nr.	Ergebnis
E 15	Erythromycin	15 µg	1	sensibel
CC 2	Clindamycin	2µg	2	sensibel
CIP 5	Ciprofloxacin	5µg	3	sensibel
VA 30	Vancomycin	30µg	4	sensibel
RA 5	Rifampicin	5µg	5	sensibel
SXT	Trimethoprim + Sulfamethoxazol	1,25 + 23,75µg	6	sensibel
TE 30	Tetracyclin	30µg	7	sensibel
FOX 30	Cefoxitin	30µg	8	sensibel
P 1	Penicillin	1IU	9	sensibel
GM 10	Gentamycin	10µg	10	sensibel

Tabelle 2: Auswertung Antibiotogramm *S. aureus* (siehe auch Abbildung 2). In Spalte 1 die auf dem Antibiotikaplättchen aufgedruckte Abkürzung zur Identifikation; in Spalte 2 der Name des aufgetragenen Wirkstoffes; in Spalte 3 die aufgetragene Menge des Antibiotikums; in Spalte 4 die in Abbildung 2 eingefügte Nummer; in Spalte 5 das Ergebnis der Untersuchung.

2.2.2.2 *Staphylococcus epidermidis*

Als Vertreter der koagulasenegativen Staphylokokken, welche mit 33 von 134 positiven Nachweisen auf Platz zwei der Statistik erscheinen, wird *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) getestet. Dieses Bakterium zählt ebenfalls zu den grampositiven Erregern, wobei eine Antibiotikaresistenz gegenüber Penicillin und Methicillin beschrieben wird. Auch dieses Bakterium gehört entsprechend seinem Namen zur Normalflora von Haut und Schleimhäuten des Menschen. *S. epidermidis* ist im Rahmen von Infektionen häufig an nosokomialen Infektionen, vor allem mit Fremdkörperassoziation, beteiligt. Hier kommt der Möglichkeit der Biofilmbildung eine entscheidende Rolle zu [12]. Eine Triclosan Sensitivität konnte in dem in dieser Studie genutzten Bakterienstamm RP62A während der Testung nicht beobachtet

werden. Der Stamm RP62A geht zurück auf ein episodenhaftes Auftreten einer Kathetersepsis bei mehreren Patienten in Tennessee, USA welche von Christensen et al. im Jahr 1982 veröffentlicht wurde. Im Rahmen der Diagnostik wurde aus Blutkulturen dieser Stamm isoliert [55].

Auch für *S. epidermidis* wurde, wie oben beschrieben, ein Antibiotogramm angefertigt. Hier wurde eine Resistenz gegenüber Erythromycin, Gentamycin, sowie Penicillin beobachtet. Für das in dieser Studie verwendete Ciprofloxacin zeigte sich der hier dargestellte Keim sensibel.

Folgende weitere Antibiotika wurden getestet:

Beschriftung	Wirkstoff	Menge	Nr.	Ergebnis
E 15	Erythromycin	15 µg	1	resistent
CC 2	Clindamycin	2µg	2	sensibel
CIP 5	Ciprofloxacin	5µg	3	sensibel
VA 30	Vancomycin	30µg	4	sensibel
RA 5	Rifampicin	5µg	5	sensibel
SXT	Trimethoprim + Sulfamethoxazol	1,25 + 23,75µg	6	sensibel
TE 30	Tetracyclin	30µg	7	sensibel
FOX 30	Cefoxitin	30µg	8	resistent
P 1	Penicillin	1IU	9	resistent
GM 10	Gentamycin	10µg	10	resistent

Tabelle 3: Auswertung Antibiotogramm *S. epidermidis*; weitere Informationen vgl. Tabelle 2.

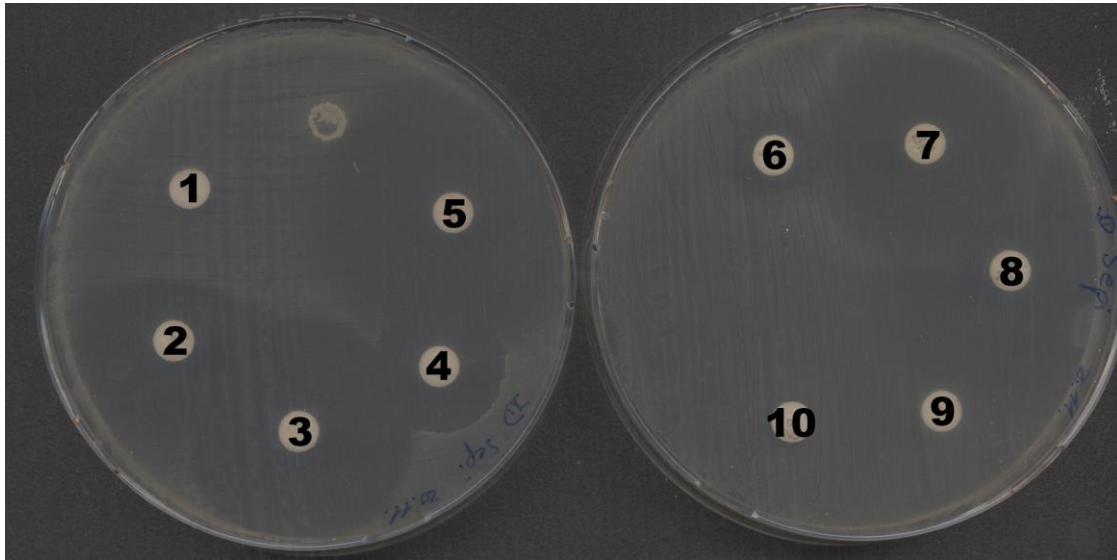


Abbildung 3: Antibiogramm *S. epidermidis* auf Müller-Hinton-Agar mit aufliegenden Antibiotika-Plättchen; (1) Erythromycin, (2) Clindamycin, (3) Ciprofloxacin, (4) Vancomycin, (5) Rifampicin, (6) Trimethoprim+Sulfamethoxazol, (7) Tetracyclin, (8) Cefoxitin, (9) Penicillin, (10) Gentamycin; für weitere Erklärungen siehe Abb.2.

2.2.2.3 *Enterococcus faecium*

Auf Rang drei und fünf der Erregerstatistik fanden sich *Enterococcus faecalis* (Rang 3 mit 19 von 134 positiven Ergebnissen) und der hiermit eng verwandte *Enterococcus faecium* (*E. faecium*, Rang 5 mit 7 positiven Nachweisen). Da *E. faecium* als Vancomycin resistenter Enterococcus (VRE) eine immer bedeutendere Rolle im Rahmen der klinischen Hygiene und nosokomialer Infektionen spielt [56], fiel die Entscheidung gegen *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), auch wenn dieser in der Statistik von 2012 in höherer Menge als sein Verwandter auftritt.

Enterococccen sind grampositive, meist als Pärchen oder in Ketten gehäuft vorkommende Erreger, welche zum Teil der aeroben

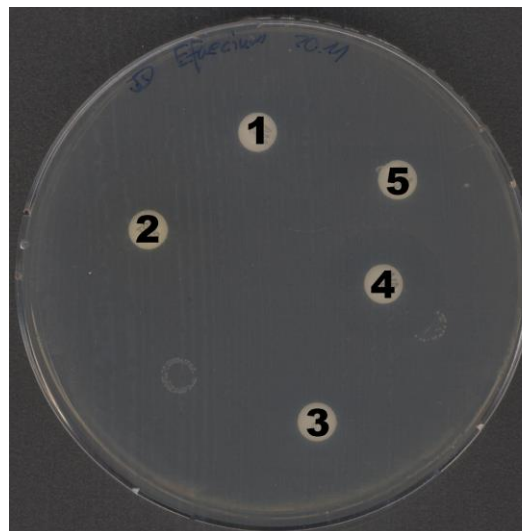


Abbildung 4:Antibiogramm *E. faecium* auf Müller-Hinton-Agar mit aufliegenden Antibiotika-Plättchen; (1) Ampicillin, (2) Tigecycline, (3) Ciprofloxacin, (4) Vancomycin, (5) Imipenem; für weitere Erklärungen siehe Abb.2.

Darmflora des Menschen gehören. Außerdem finden sie Anwendung in der Lebensmittelherstellung und werden als Probiotika angewandt. Enterococccen zählen auf Grund der Nähe des Anus zu den unteren Harnwegen zu den häufigen Erregern von Harnwegsinfektionen. Aber auch eine Beteiligung an Wundinfektionen – insbesondere im Bereich der Wirbelsäulen Chirurgie, sowie als Erreger von Sepsis und Endokarditis mit Biofilmbildung ist möglich [12]. Eine Sensitivität auf Triclosan konnte in dem hier verwendeten Stamm nicht beobachtet werden. Im Rahmen der Antibiogramm-Erstellung (siehe Abb. 4) zeigte sich bei dem hier verwendeten Stamm AN4769 eine Sensitivität auf Ampicillin (1), Imipenem (5), Vancomycin (4), sowie Ciprofloxacin (3). Eine Sensitivität für Tigecycline (2) konnte nicht sicher nachgewiesen werden:

Beschriftung	Wirkstoff	Menge	Nr.	Ergebnis
AM2	Ampicillin	2µg	1	Sensitiv
TGC 15	Tigecyclin	15µg	2	Intermediär
CIP 5	Ciprofloxacin	5µg	3	Sensitiv
VA 5	Vancomycin	5µg	4	Sensitiv
IPM	Imipenem	10µg	5	Sensitiv

Tabelle 4: Auswertung Antibiogramm *E. faecium*; weitere Informationen vgl. Tabelle 2

2.2.2.4 *Escherichia coli*

Mit 11 von 134 nachgewiesenen Infektionen liegt *Escherichia coli* (*E. coli*) auf Platz 5 der Erreger-Statistik. *E. coli* ist ein gramnegatives Stäbchen, welches zu der normalen Darmflora zählt und somit auch wie *E. faecium* häufig bei Harnwegsinfektionen, aber auch bei intraabdominellen Infektionen wie der Appendizitis oder Cholangitis eine Rolle spielt [12]. In der Presse viel beachtet war *E. coli* im Jahr 2011 als Verursacher einer HUS-Epidemie (hämolytisch urämisches Syndrom) in Deutschland. Verantwortlich hierfür war der Subtyp EHEC (enterohämorrhagischer *E. coli*), welcher durch Anheftung an die Epithelzellen des Darmes und Freisetzung von Shiga-Toxin zu einer Nekrose der Darmwand führt [12]. Die Folge sind wässrige, oft auch blutige Durchfälle. Gelangen die Toxine in die Blutbahn, zerstören sie die Endothelzellen der Nierenkörperchen, was zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Durch

Verletzung der Gefäße kommt es zu einer Gerinnungsaktivierung bis hin zu einer Verbrauchskoagulopathie. In der schwersten Form kann das HUS durch ein Multiorganversagen einen tödlichen Ausgang haben. Im Rahmen der Testung zeigte sich eine Triclosan-Sensitivität nur bei mittlerer Inkubationszeit. Als Stamm wurde ein Isolat aus einer Blutkultur der diagnostischen Abteilung des interfakultären Instituts für Mikrobiologie und Infektionsmedizin, Tübingen herangezogen (BK2324). In der Resistenzbestimmung zeigte sich die in Abbildung 5 und Tabelle 5 aufgeführte Resistenzlage.

Beschriftung	Wirkstoff	Menge	Nr.	Ergebnis
GM 10	Gentamicin	10µg	1	Sensibel
NN 10	Tobramycin	10µg	2	Intermediär
AM 10	Ampicillin	10µg	3	Resistent
PIP 30	Piperacillin	30µg	4	Intermediär
TZP 36	Piperacillin + Tazobactam	30 + 6µg	5	Sensibel
CAZ 30	Ceftazidim	30µg	6	Sensibel
MEM 10	Meropenem	10µg	7	Sensibel
CXM 30	Cefuroxim	30µg	8	Sensibel
CTX 5	Cefotaxim	5µg	9	Sensibel
SXT	Trimethoprim + Sulfamethoxazol	1,25+23,75µg	10	Sensibel
LVX	Levofloxacin	5µg	11	Intermediär
CIP 5	Ciprofloxacin	5µg	12	Resistent
CPD 10	Cefpodoxim	10µg	13	Resistent
CPD CV	Cefpodoxim + Clavulan		14	Sensibel
SAM 20	Ampicillin + Sulbactam	10 + 10µg	15	Intermediär

Tabelle 5: Auswertung Antibiogramm *E. coli*; weitere Informationen vgl. Tabelle 2

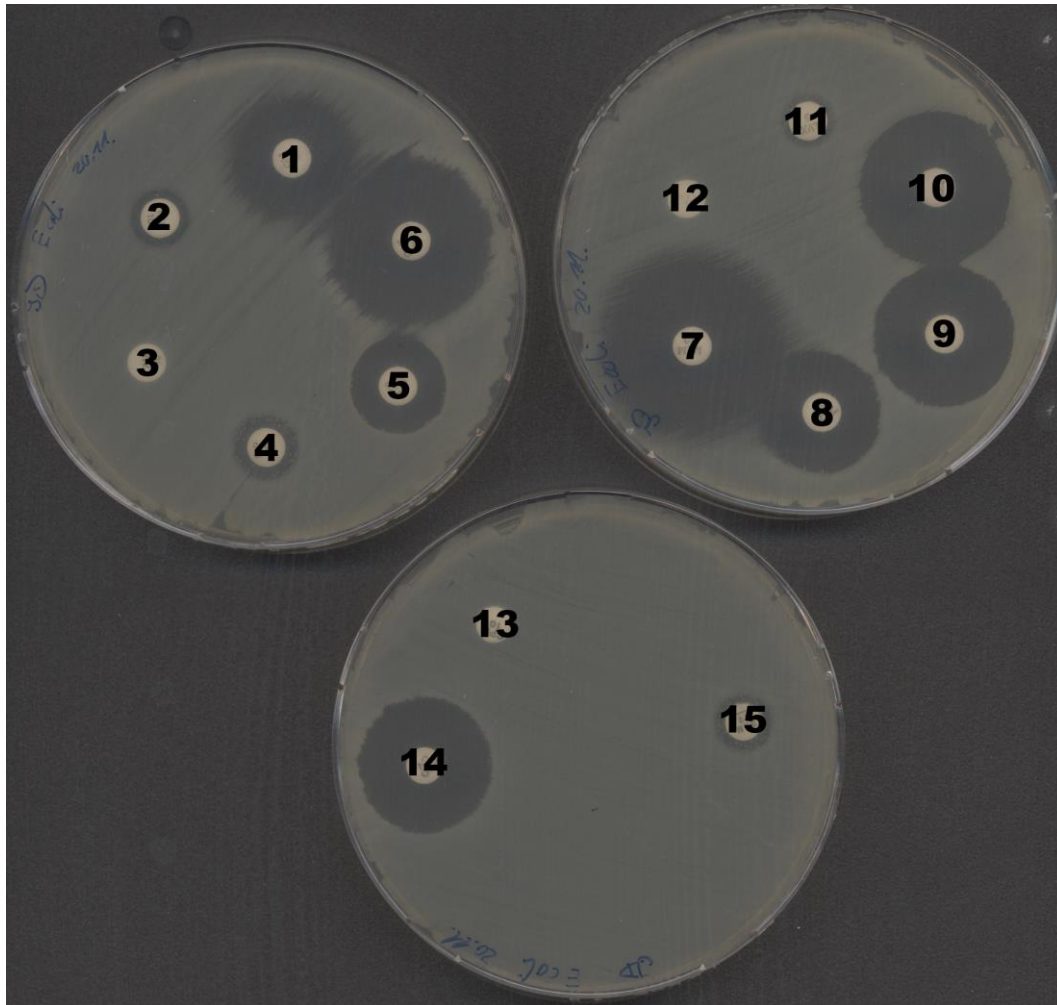


Abbildung 5: Antibiogramm *E. coli* auf Müller-Hinton-Agar mit aufliegenden Antibiotika-Plättchen 1-15; (1) Gentamicin, (2) Tobramycin, (3) Ampicillin, (4) Piperacillin, (5) Piperacillin+Tazobactam, (6) Ceftazidim, (7) Meropenem, (8) Cefuroxim, (9) Cefotaxim, (10) Trimethoprim+Sulfamethoxazol, (11) Levofloxacin, (12) Ciprofloxacin, (13) Cefpodoxim, (14) Cefpodoxim+Clavulan, (15) Ampicillin+Sulbactam); für weitere Erklärungen siehe Abb.2

2.2.2.5 *Pseudomonas aeruginosa*

Auf Rang 6 der Erregerliste liegt *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) mit sechs von 134 positiven Nachweisen gleichauf mit der Gruppe der *Corynebacterien*. Auf Grund der Wachstumseigenschaften von *P. aeruginosa* mit Sekretion von grünlich-gelbem Farbstoff war hier eine Testung mit dem in dieser Studie durchgeführten Versuchsaufbau günstiger abzubilden. Außerdem ist *P. aeruginosa* häufig bei nosokomialen Infektionen vorzufinden [12]. *P. aeruginosa* zählt zu den gramnegativen Stäbchen und den typischen Nass- bzw. Pfützenkeimen. Teilweise soll eine Vordiagnose bei Wundinfekten bereits durch einen süßlich-aromatischen Geruch am Patienten möglich sein. Eine klinische Relevanz zeigt sich vor allem bei Infektionen der Atemwege durch kontaminierte Beatmungsgeräte oder bei Infektionen von Brandwunden. Zahlreiche antibiotische Resistenzen sind beschrieben [12]. Außerdem zeigt *Pseudomonas* eine hohe Anpassungsfähigkeit an Umweltfaktoren [57]. In der hier präsentierten Studie wurde der Stamm PAO1 verwendet, dessen komplette Genomsequenz im Jahr 2000 durch Stover, C.K. et. al. [57] veröffentlicht wurde. Dies war bis zum damaligen Zeitpunkt das größte sequenzierte Genom [57]. In der durchgeführten Resistenztestung zeigte sich keine Resistenz gegenüber den getesteten Antibiotika (Meropenem, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Cefepim, Tobramycin, Gentamicin, Piperacillin und Piperacillin + Tazobactam) (siehe Tab. 6 und Abb. 6)

Beschriftung	Wirkstoff	Menge	Nr.	Ergebnis
CIP 5	Ciprofloxacin	5µg	1	Sensibel
MEM 10	Meropenem	10µg	2	Sensibel
FEP 30	Cefepime	30µg	3	Sensibel
LVX	Levofloxacin	5µg	4	Sensibel
GM10	Gentamicin	10µg	5	Sensibel
NN 10	Tobramycin	10µg	6	Sensibel
TZP 36	Piperacillin + Tazobactam	30 + 6µg	7	Sensibel
PIP 30	Piperacillin	30µg	8	Sensibel

Tabelle 6: Auswertung Antibiogramm *P. aeruginosa*; weitere Informationen vgl. Tabelle 2

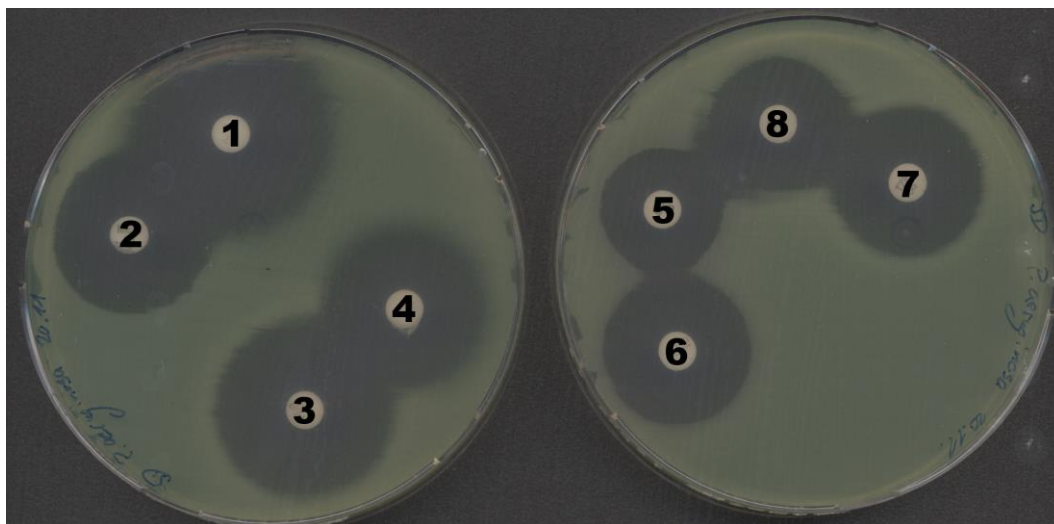


Abbildung 6: Antibiogramm *P. aeruginosa* auf Müller-Hinton-Agar mit aufliegenden Antibiotikaplättchen; (1) Ciprofloxacin, (2) Meropenem, (3) Cefepime, (4) Levofloxacin, (5) Gentamicin, (6) Tobramycin, (7) Piperacillin+Tazobactam, (8) Piperacillin; für weitere Informationen siehe Abbildung 2.

2.2.3 Nährmedien

Zur Beschreibung des bakteriellen Wachstums wurden fünf spezielle Farbumschlag-Agar ausgewählt, welche durch bakterielles Wachstum eine Farbänderung erfahren. Das Ausmessen der entstandenen Farbumschläge in Form eines im weitesten Sinne elliptischen Hofes um entsprechend

kontaminierte Fadenstücke erlaubt einen semiquantitativen Rückschluss auf die Stoffwechselaktivität und somit auch auf die Menge der vorhandenen Bakterien[51]. Folgende Farbumschlag-Medien wurden genutzt:

- Mannitol-Salz-Agar für *S. aureus*,
- Maltose-Agar für *S. epidermidis*,
- Bile-Aesculin-Agar für *E. faecium*,
- MacConkey-Agar für *E. coli* und
- Cetrimid-Agar für *P. aeruginosa*

2.2.3.1 Mannitol-Salz-Agar

Der verwendete Agar enthält unter anderem Pepton, Mannitol und Natriumchlorid. In sterilem Zustand besitzt der Agar durch das beigefügte Phenolrot eine rötliche Farbe. Kommt es nun zu einem pH-Wert Abfall durch Metabolisation des Mannitol entsteht eine gelbliche Farbe (siehe Abb. 7A). *S. aureus* nutzt den im Mannitol enthaltenen Kohlenstoff zum Stoffwechsel. Der verwendete Mannitol-Salz-Agar wurde von der Firma Oxoid Ltd. (Oxoid Limited, Ashley Road, Altrincham, Cheshire, England WA14 2DT) bezogen. Entsprechend der Herstellerangaben wurden je 111g des Agarpulver in 1L destilliertem Wasser vollständig gelöst und dann zum Sterilisieren bei 121°C für 15 Minuten autoklaviert und in Agar-Schalen gegossen.

2.2.3.2 Maltose-Agar

Maltose-Agar wird als Selektivmedium genutzt und enthält Peptone, Maltose, sowie Bromothymol-Blau. Sofern das aufgebrachte Bakterium in der Lage ist, Maltose zu metabolisieren, erfolgt ein Farbwechsel von ursprünglich grün zu gelb (siehe Abb. 7B). *S. epidermidis* ist fähig, die enthaltene Maltose in sauerstoffreicher Umgebung zu fermentieren. Der verwendete Agar wurde bezogen von Mast Group Ltd. (Mast Group Ltd., Derby Road, Bootle Liverpool, Merseyside, L120 1EA, United Kingdom). Zur Herstellung wurde entsprechend

der Herstellerangaben die Fertigmischung Trockenpulver in destilliertem gelöst und bei 121°C für 15 Minuten autoklaviert und in Agar-Schalen gegossen.

2.2.3.3 *Bile-Aesculin-Agar*

Der Bile-Aesculin Agar enthält Peptone, Gallensalze (Bile), Eisencitrat, sowie Aesculin und besitzt eine leicht beige Farbtönung. Die enthaltenen Gallensalze führen zu einem selektiven Wachstum von Enterokokken, welche auch unter der Präsenz dieser Salze wachsen können. Durch die Metabolisierung von Aesculin entstehen Metaboliten, welche wiederum mit den enthaltenen Eisenionen zur Verfärbung hin zu einem dunklen braun bis schwarz führen (siehe Abb. 7C). Bezogen wurde der Agar von Oxoid Ltd. Zur Herstellung wurden 44,5g Pulver in einem Liter destilliertem Wasser entsprechend der Herstellerangaben gelöst und bei 121°C für 15 Minuten autoklaviert und in Agar-Schalen gegossen.

2.2.3.4 *MacConkey-Agar*

MacConkey-Agar zählt zu den Differential-Nährmedien und wird daher häufig in der mikrobiologischen Diagnostik eingesetzt. Im MacConkey-Agar enthaltene Gallensalze hemmen auch hier das Wachstum vieler grampositiver Bakterien. Lactose und ein gefärbter pH-Indikator erzeugen eine Rotfärbung der Bakterienkolonien. Bei Ausfällen der Gallensalze durch Säurebildung bei Wachstum von *E. coli* bildet sich zusätzlich ein trüber Hof (siehe Abb. 7D). Bezogen wurde der Agar von Oxoid Ltd. Zur Herstellung wurden 52g Pulver in einem Liter destilliertem Wasser entsprechend der Herstellerangaben gelöst und bei 121°C für 15 Minuten autoklaviert und in Agar-Schalen gegossen.

2.2.3.5 *Cetrimid-Agar*

Cetrimid-Agar enthält eine Ammoniumverbindung, welche zahlreiche Bakterien am Wachstum hemmt. Pseudomonaden werden nicht gehemmt, weshalb

dieser Agar auch als Differenzial-Medium für Pseudomonaden eingesetzt wird. Im sterilen Zustand ist der Agar durchsichtig bis leicht beigefarben. Unter Wachstum von *P. aeruginosa* bildet sich ein grün-gelblicher Farbstoff, welcher

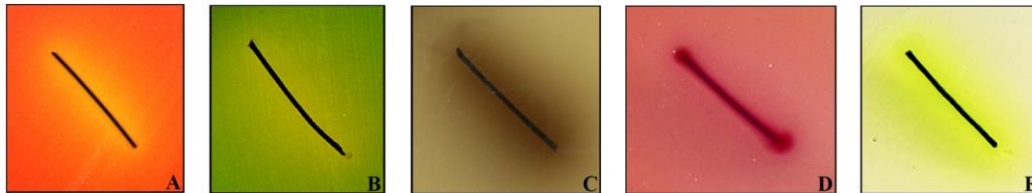


Abbildung 7: Darstellung der verschiedenen Agar-Nährböden mit Faden und bakteriell bedingtem Farbumschlag. (A) *S. aureus* auf Mannitol-Salz-Agar, (B) *S. epidermidis* auf Maltose-Agar (C) *E. faecium* auf Bile-Aesculin-Agar (D) *E. coli* auf MacConkey-Agar (E) *P. aeruginosa* auf Cetrimid-Agar. Aus Dhom, J. , Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures. J. Orthop. Res., 35: 925-933.

ausgemessen werden kann (siehe Abb. 7E). Bezogen wurde der Agar von Oxoid Ltd. Zur Herstellung wurden 45,3g Pulver in einem Liter destilliertem Wasser entsprechend der Herstellerangaben gelöst und bei 121°C für 15 Minuten autoklaviert und in Agar-Schalen gegossen.

2.2.4 Antibiotika

Für die weitere experimentelle Testung wurden als Antibiotika folgende Substanzen verwendet:

2.2.4.1 Cefuroxim

Es wurde das Produkt „Cefuroxim Fresenius 1500mg“ zur Infusion Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung“ (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg v.d.H.) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Betalaktam-Antibiotikum aus der Gruppe der Cephalosporine [58]. Die bakterizide Wirkung des Antibiotikums beruht auf der Hemmung der Zellwandsynthese der Bakterien durch ein Blockieren von Penicillin bindenden Proteinen [34]. Die Gefahr einer Resistenzentwicklung besteht hier vor allem in der Bildung von

Betalaktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBL) durch die jeweiligen Bakterien.

2.2.4.2 Ciprofloxacin

Auch hier wurde ein Produkt von Fresenius Kabi Deutschland GmbH genutzt: „Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100ml Infusionslösung“. Ciprofloxacin zählt zu den Gruppen der Fluorchinolone und ist als solches ebenfalls ein bakterizides Antibiotikum. Fluorchinolone entfalten ihre Wirkung über die Hemmung von Enzymen (Topoisomerasen), welche für die Replikation und Transkription der bakteriellen DNS benötigt werden [59]. Ciprofloxacin wird wie auch Cefuroxim zu den Breitspektrumantibiotika gezählt, da es sowohl auf grampositive als auch gramnegative und bestimmte anaerobe Bakterien wirkt. Des Weiteren ist es in der Lage wie in Kapitel 1.3 beschrieben eine Wirkung bei Biofilm-assoziierten Infektionen zu entfalten.

2.2.5 Materialvorbereitung

Zur jeweiligen Vorbereitung wurde der Nährboden entsprechend der Herstellerangaben hergestellt, autoklaviert und gelagert. Weiterhin wurde der Agar mit folgenden Beschriftungen auf der Unterseite der Petrischale versehen:

- Nährboden-Art
- Unterteilung in Viertel mit Beschriftung des aufzubringenden Fadens
- Procedur-Typ ggf. mit Angabe von Dauer, Inkubation und Dosierung
- Datum der Versuchsreihe
- Laufende Nummer zur eindeutigen Identifizierung der Agar-Platte

2.3 Studienaufbau

2.3.1 Kurzüberblick Versuchsaufbau

Zu Beginn wurden Fadenstücke in eine Bakteriensuspension mit definierter Bakterienkonzentration gegeben. Anschließend wurden diese Fadenstücke auf speziellem Nährboden (Farbumschlagsagar) aufgebracht, mit welchem nach einem Inkubationsintervall die an den Fäden haftenden Bakterien semiquantitativ abgeschätzt werden konnten. In einer zweiten Versuchsreihe wurden die Fäden nach initialer Kontamination inkubiert, um ein Biofilmwachstum zu ermöglichen. Anschließend wurden diese Fäden einer Antibiotikallösung ausgesetzt um eine entsprechende Therapie bei lokalem Infekt zu simulieren. Sodann wurden die Fadenstücke wiederum auf den Nährboden aufgebracht um über die Beurteilung des Wachstums den Effekt der applizierten Antibiose zu beurteilen (vgl. Abb. 1). Zur Etablierung des Systems, sowie zur Dosisfindung wurde zudem eine Reihe an Vorversuchen durchgeführt, um den endgültigen Versuchsaufbau festzulegen[51]. Diese Vorversuche werden nun im Folgenden dargestellt:

2.3.2 Bestimmung des Inkubationsmodus

Sowohl eine statische (Inkubation bei 37°C ohne Bewegung) als auch eine dynamische (Inkubation in Erlenmeyerkolben bei 37°C auf in der Horizontalen beweglichen Platte mit kreisenden Bewegungen) Lagerung wurden für die verschiedenen Versuchsabschnitte mit notwendiger Inkubation getestet. Für die Bebrütung in der initialen Bakteriensuspension wurde eine dynamische Lagerung gewählt, um eine kontinuierliche, gleichmäßige Durchmischung der Bakteriensuspension zu erzielen und so einem Substratmangel in Teilbereichen vorzubeugen. Im Rahmen der statischen Lagerung während der Bebrütung konnte nämlich ein Absetzen der korpuskulären Anteile am Gefäßboden beobachtet werden.

Bei der Bebrütung kontaminierter Fadenstücke in Casein-Soja-Pepton-Agar (engl. Tryptic-Soy-Broth / TSB) und von Fadenstücken auf Agarplatten wurde

eine statische Lagerung gewählt um eine Dislokation und artifizielle Migration der Bakterien zu vermeiden. TSB wird in zahlreichen bakteriologischen Untersuchungen angewendet, da es Substrate für eine Vielzahl von Bakterien enthält [60]. Bei den kontaminierten Fadenstücken entspricht dies am ehesten den physiologischen Verhältnissen von einliegendem Nahtmaterial in einer chirurgischen Naht. Für die Versuchsauswertung mit Hilfe der Agarplatten war es außerdem nötig, eine Ortsveränderung der aufgebrauchten Fäden unter allen Umständen zu vermeiden, um ein messbares Ergebnis des Farbumschlaghofes um das jeweilige Fadenstück zu erzielen.

2.3.3 Kontamination der Fäden

Angelehnt an die üblichen Labor-Prozeduren der Arbeitsgruppe Prof. Peschel/Tübingen erfolgte die initiale Beimpfung von TSB mit Bakterien in einem Erlenmeyerkolben. Etwa 24 Stunden später wurde die optische Dichte (OD) dieser Probe gemessen und für die weiteren Versuche durch Verdünnung mit TSB auf eine OD von 0,1 gebracht. In der Suspension mit dieser OD wurden dann die jeweiligen Fadenstücke für die weitere Testreihe inkubiert.

Zur Festlegung der Inkubationsdauer der Fäden in der Bakterien-TSB-Suspension wurden fünf Mannitol-Salz-Agarplatten mit je einem Fadenstück der zu testenden Fäden entsprechend der geplanten Prozedur besetzt. Als Inkubationsdauer wurden hier logarithmisch aufgebaut 1, 10 und 100 Minuten mit je fünf Agarplatten getestet. Für den monofilen Faden wurde bei Testung mit einer Minute eine durchschnittliche Hofgröße von 27,9mm, bei 10 Minuten eine Größe von 25,7mm und bei 100 Minuten eine Größe von 24,6mm ermittelt. Für den polyfilen unbeschichteten Faden wurde bei einer Minute eine durchschnittliche Größe von 35,8mm ermittelt, bei 10 Minuten 30,6mm und bei 100 Minuten 42,3mm.

Die Ergebnisse zeigten also keine proportionale Abhängigkeit des Wachstums von der Inkubationszeit, sodass die Inkubationsdauer der Fäden in TSB-Suspension auf 10 Minuten festgesetzt wurde. Als Kriterium wurde hier

schließlich die technische Umsetzbarkeit herangezogen. 10 Minuten Inkubationsdauer zeigten sich hier seitens der manuellen Praktikabilität des Versuchsaufbaus und durch die gegebene Infrastruktur am besten reproduzier- und umsetzbar.

2.3.4 Bestimmen des Messzeitraums

Zum Bestimmen des Ablesezeitpunktes der Hofgröße auf den jeweiligen Agarplatten wurde eine Verlaufsmessung über 36 Stunden angesetzt. Hierzu wurden pro Bakterium jeweils vier Agarplatten entsprechend des Versuchsaufbaus mit den jeweiligen Fadenstücken besetzt. Nun wurden im Abstand von zwei Stunden jeweils die Platten mit einem Dokumentenscanner gescannt und die Hofgröße des Farbumschlages nachträglich ausgemessen. Die ermittelten Werte wurden in eine Wachstumskurve (siehe Abbildung 9) übertragen. Als günstigster Messzeitpunkt war in der logistischen Wachstumskurve der Zeitpunkt mit einem möglichst hohen bakteriellen Wachstum, also einer möglichst großen Steigung in der Kurve zu wählen, um auch die entsprechende Diskriminierung in der Dynamik zu erlauben und nicht im asymptotischen frühen oder späten Kurvenbereich die Ergebnisse zu verwässern. Anhand der erstellten Wachstumskurve, welche den zentralen Punkte der maximalen Wachstumsgeschwindigkeit etwa nach 24 Stunden zeigte, wurde festgelegt, dass das Auslesen der Versuches nach 24 Stunden erfolgen soll.

2.3.5 Reduzierung von Artefakten

Bei ersten Testungen zeigte sich ein oft sehr ausgeprägter und großflächiger Farbumschlag als Zeichen einer hohen Bakterienzahl bei zeitgleich minimalen bis nicht messbaren Unterschieden zwischen den verschiedenen Fäden. Als Ursache wurde hier die Übertragung von nicht adhärenen Bakterienkolonien im noch am Faden aufgrund der Kapillarkräfte anliegenden Flüssigkeitsfilm beim Transfer in die jeweiligen Testgefäße vermutet. Es wurden daher die Fäden

nach der Inkubation in der Bakteriensuspension, sowie nach dem Entnehmen aus der Antibiotika-Lösung abgespült, um nicht adhärenente Bakterien in der anhaftenden Lösung, sowie Reste der Antibiotika-Lösung zu entfernen. Außerdem zeigte sich bei jedem Transfer der Fäden eine tropfenförmige Flüssigkeitsansammlung am bodenwärts zeigenden Fadenende. Um diese Flüssigkeit noch zu entfernen und somit einen Übertrag in das nächste Probengefäß bzw. auf den Agar zu vermeiden, wurde dieses Ende auf sterilem Zellstoff aufgesetzt, sodass die Flüssigkeit von diesem aufgenommen wurde.

Im Rahmen der Vorversuche fiel außerdem bei der Testung mit *E. faecium* im Bereich beider Schnittkanten der Fäden eine deutlich höhere Besiedelung auf als im restlichen Fadenbereich. Hier wurde als Ursache ebenfalls ein Anhaften überständiger Bakteriensuspension im Rahmen des Transfers vermutet. In einer Testreihe wurden dann die Fadenenden vor Aufbringen auf den Agar auf einer Länge von je 1mm abgeschnitten. Daraufhin war das Wachstum an den Fadenenden vergleichbar mit den anderen getesteten Keimen und es kam zu weniger Überlagerungen der Messpunkte durch Artefakte.

2.4 Inkubation und Kultivierung

Die zuvor in Kapitel 2.3 beschriebenen Versuche flossen in die Planung der jeweiligen Prozedere ein, welche im Folgenden nun ausgiebig beschrieben werden.

2.4.1 Vorgehen aseptischer Studienarm

Zu Beginn wurden je Bakterienart einige wenige Kolonien in 20 ml TSB gegeben und bei 37°C und 60 Bewegungen pro Minute über Nacht inkubiert. Am nächsten Morgen wurde die Konzentration der Suspension auf eine OD von 0,1 gebracht. Diese Dichte entsprach für *S. aureus* 6×10^9 Kolonie-bildende Einheiten (KBE) /ml, für *S. epidermidis* 6×10^9 KBE/ml, für *E. faecium* 1×10^9 KBE/ml, für *E. coli* 6×10^9 KBE/ml und für *P. aeruginosa* 8×10^9 KBE/ml.

Die sterilen in 1cm geschnittenen Fäden wurden in je 1 ml der standardisierten Suspension mit optischer Dichte von 0,1 für 10 Minuten inkubiert. Im Anschluss wurden die Fäden jeweils mit 1ml Dulbecco's phosphate buffered saline (PBS – phosphate buffered saline) abgespült, um einen Transfer von TSB und darin enthaltenen Bakterien zu verhindern. Zur Spülung wurden die Fäden an einer der Schnittkanten mit einer Splitterpinzette gegriffen und die PBS longitudinal von der Pinzette weg über den Faden laufen gelassen. Im Anschluss wurde das während des Spülens nach unten zeigende Ende des Fadens auf steriler Zellulose aufgesetzt, um einen Überrest von PBS und möglicherweise darin noch befindlicher Bakterien zu entfernen. Bei Testung mit *E. faecium* wurden vor dem Aufbringen auf den Agar dann wie in Kapitel 2.3.5 beschrieben, die Enden gekürzt.

Die wie oben beschrieben im Voraus beschrifteten Platten wurden nun mit den zuvor kontaminierten Fäden besetzt, sodass jeweils alle vier zu vergleichenden Fäden auf der entsprechenden Agarplatte (siehe Kapitel 2.2.3 Nährmedien) identischen Bedingungen ausgesetzt sind.

Die auf den Agar aufgebrauchten Fadenstücke wurden kopfüber für 24 Stunden bei 37°C kultiviert und im Anschluss die Größe des Umschlaghofes mit einem Dokumentenscanner (EPSON Perfection 2450 Photo-Scanner, SEIKO Epson CORPORATION, Japan) digital festgehalten und zur späteren Auswertung gespeichert. Die Testung in diesem Studienarm wurde pro Bakterium mit je 20 Agarplatten durchgeführt.

2.4.2 Septischer Studienarm

Um den Effekt einer resistenzgerechten Antibiotikatherapie (ABX) auf vorliegende Infekte unter Anwesenheit von Nahtmaterial zu testen, wurde ein zweiter Studienarm wie folgt gestaltet:

2.4.2.1 allgemeines Procedere im septischen Studienarm

Identisch zum ersten Studienarm wurde zu Beginn TSB mit Bakterien beimpft, über Nacht unter Bewegung inkubiert und am nächsten Morgen auf eine OD von 0,1 verdünnt. Nach 10-minütiger Inkubation der Fadenstücke wurde, wie im ersten Studienarm, mit PBS überschüssige Bakterien-TSB-Suspension vom Faden gespült, das Fadenende steril abgetupft (vgl. Kapitel 2.4.1) und dann der Faden mit den anhaftenden Bakterien im Anschluss über Nacht in jeweils 5ml TSB bei 37°C inkubiert, um eine Biofilmbildung zu ermöglichen. Bei Testung mit *E. faecium* wurden wie auch im aseptischen Studienarm die Fadenenden gekürzt (vgl. Kapitel 2.3.5). Im Anschluss wurden diese Fäden jeweils entsprechend der vorliegenden Bakterien in eine Antibiotikallösung für einen definierten Zeitraum und bei definierter Konzentration (siehe unten) gegeben. Nach Abspülen der restlichen Antibiotikallösung und Aufsetzen auf sterilem Zellstoff wurden die Fäden, wie oben beschrieben, auf den jeweiligen Farbumschlagsagar aufgebracht, für 24 Stunden inkubiert und im Anschluss mit dem Dokumentenscanner digitalisiert.

In der hier präsentierten Studie wurden jeweils vier Durchgänge mit je 10 Agarplatten mit den im Folgenden beschriebenen Kombinationen aus Dauer und Wirkstoffkonzentration, sowie einer Positiv-Kontrolle für jedes Bakterium durchgeführt.

2.4.2.1.1 Studienarm mittlere Antibiotikakonzentration

Angelehnt an die in der Fachinformation von Cefuroxim [58] und Ciprofloxacin [59] vorliegenden Angaben zur jeweiligen Pharmakokinetik wurde eine Antibiotikatherapie unter Berücksichtigung der maximalen Serumkonzentrationen im Blut sowie deren Halbwertszeit und Serumelimination entworfen, wie sie bei wundassoziierten Infekten durchgeführt wird. Als mittlere Konzentration wurde nach Berücksichtigung von bei einer Gabe von klinisch drei Einmaldosen pro Tag für Cefuroxim (also alle 8 h eine Gabe) eine zu testende mittlere Konzentration von 10µg/ml Cefuroxim berechnet. Bei klinischer Applikation von zwei Einzeldosen pro Tag für Ciprofloxacin (alle 12

Stunden), wurde eine zu testende mittlere Konzentration von 1,5µg/ml Ciprofloxacin berechnet.

2.4.2.1.2 Studienarm hohe Antibiotikakonzentration

Zur Prüfung des Effektes einer Antibiotikabehandlung mit maximaler Konzentration wurden zudem Versuche mit der maximalen Serumspiegelkonzentration nach intravenöser Gabe durchgeführt. Diese liegt für Cefuroxim bei etwa 120µg/ml [58]. Für Ciprofloxacin wurde eine Konzentration 3,7µg/ml definiert.

2.4.2.1.3 Bestimmung einer kurzen Einwirkdauer

Da die verwendeten Antibiotika durch Hemmung der Zellteilung (siehe Kapitel 2.2.5) wirken wurde die Dauer eines Generationszyklus der getesteten Bakterien zugrunde gelegt. Für *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* und *P. aeruginosa* sind Generationszyklen von 20 Minuten angegeben, für *E. faecium* 40 Minuten. Um im Versuch eine antibiotische Wirkung sicher zu ermöglichen wurde als Intervall für die kurze Wirkdauer eine Zeit von drei Generationszyklen definiert. Dies entspricht für *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* und *P. aeruginosa* jeweils einer Zeit von einer Stunde, sowie zwei Stunden für *E. faecium*.

2.4.2.1.4 Bestimmung einer langen Einwirkdauer

Zur Bestimmung der langen Einwirkdauer wurde das Zeitintervall der Applikation im klinischen Rahmen übernommen. Außerdem wurde die minimale Hemmkonzentration für Cefuroxim bei Therapie von *S. aureus* von 1,5mg/ml berücksichtigt. Entsprechend der leitliniengerechten Therapie mit Cefuroxim muss die Serumkonzentration mindestens 30-50% des Dosierungsintervalls über der minimalen Hemmkonzentration liegen [61]. Da die minimale Hemmkonzentration im vorliegenden Fall für gut 6 Stunden erreicht ist, wurde für die Testung ein Zeitintervall von 6 Stunden gewählt.

Für die lange Einwirkdauer von Ciprofloxacin wurde ebenso, entsprechend der klinischen Therapie, der Abstand der einzelnen Dosen von 12 Stunden definiert.

Eine Übersicht zu den getesteten Bakterien, Konzentrationen und Wirkzeiten findet sich in Tabelle 7.

Bakterium	Antibiotikum	Mittlere Konzentration	Hohe Konzentration	Kurze Dauer	Lange Dauer
<i>S. aureus</i>	Cefuroxim	10µg/ml	120µg/ml	1 h	6 h
<i>S. epidermidis</i>	Ciprofloxacin	1,5µg/ml	3,7µg/ml	1 h	12 h
<i>E. coli</i>	Ciprofloxacin	1,5µg/ml	3,7µg/ml	1 h	12 h
<i>E. faecium</i>	Ciprofloxacin	1,5µg/ml	3,7µg/ml	2 h	24 h
<i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	1,5µg/ml	3,7µg/ml	1 h	12 h

Tabelle 7: Darlegung der verschiedenen Studienarme mit den verwendeten Keimen und verschiedenen Antibiotikakonzentrationen sowie -expositionen.

2.5 Ausmessungs-Verfahren

2.5.1 Bilderfassung und Verarbeitung

Nach erfolgter, oben beschriebener Durchführung, wurden die Agarplatten auf einem Photo-Scanner gescannt (EPSON Perfection 2450 Photo-Scanner). Die hier entstandenen Bilddateien wurden vergrößert und auf DIN A4 Papier ausgedruckt.

2.5.2 Verblindung

Nach Nummerierung und Erfassung der Zuordnung wurden jegliche Angaben zu Procedere-Art, Bakterium, Fadentyp oder Agar wurden auf den Ausdrucken unkenntlich gemacht. Beim späteren Übertragen der Messergebnisse in die Statistik-Software SPSS (IBM SPSS version 22.0; IBM, Armonk, NY, USA) konnten die Daten somit dem jeweiligen Versuch zugeordnet werden.

2.5.3 Lage der Messpunkte

Auf den entstandenen Abbildern der Agarplatten wurden nun je Faden drei Positionen zur Messung bestimmt. Diese wurden so gewählt, dass ein möglichst geringer Einfluss durch Artefakte oder inhomogenes Bakterienwachstum zu erwarten war. Die Größe des Farbumschlags wurde

bestimmt durch den orthogonalen Abstand des Farbwechsels zum Faden. Es wurde jeweils die Mitte des Fadens, sowie die Grenzen des mittleren zu den äußeren Dritteln in longitudinaler Ausrichtung als Messpunkt festgelegt. Diese drei Messungen wurden durch drei unabhängige Untersucher durchgeführt.

2.6 Ausschluss aus Messverfahren

Aus der Messung ausgeschlossen wurden Fadenstücke, bei welchen eine offensichtliche Verunreinigung durch Bakteriensuspension oder eine Dislokation des Fadenstückes vorlag (Beispiel s. Abbildung 8). Sofern auch nur einer der drei Untersucher (D. Bloes, U.K. Hofmann, J Dhom) eine Verunreinigung vermutete, wurde das entsprechende Fadenstück für jeden der Untersucher ausgeschlossen.

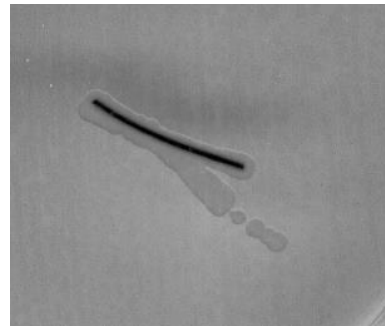


Abbildung 8: Quill™ mit *S. aureus* auf Mannitol-Salz-Agar. Darstellung in schwarz-weiß zur besseren Erkennbarkeit der Dislokation des Fadens auf dem Agar.

2.7 Statistische Analyse

Zur Datenanalyse wurde der Median der jeweils drei Messungen pro Faden bestimmt. Im Anschluss wurde aus diesen Daten der Median unter den Untersuchern verwendet, um die statistische Auswertung durchzuführen. Die Verteilung dieser Mediane zeigte ein geringes Abweichen von der Normalverteilung, sodass zur statistischen Auswertung eine nicht-parametrische Herangehensweise gewählt wurde. Die Ergebnisse der Analyse werden als Median mit jeweiligem Minimum und Maximum angegeben und in Form von Boxplots graphisch dargestellt. Bei den Wachstumskurven erfolgte die Darstellung mittels Mittelwert der jeweiligen Fadenmediane sowie des zugehörigen zweifachen Standardfehlers. Da es bereits bekannt ist, dass monofile Nahtmaterialien geringere Adhäsion von Bakterien zeigen, als geflochtene Materialien [33], wurde im Folgenden auf den Vergleich zwischen Ethilon™ II und VICRYL™ verzichtet. Der Vergleich von Ethilon™ II und

Quill™, sowie VICRYL™ und Quill™ wurde mit dem Mann-Whitney U Test bei einem Bonferroni-korrigierten Alpha von 0,004 durchgeführt.

Zur Überprüfung einer übereinstimmenden Messung der Untersucher wurde der Intraklassen-Korrelations-Koeffizient (IKK, 3,k), sowie dessen 95% Konfidenzintervall berechnet. Zur Berechnung wurde der Median der drei Einzelmessungen pro Faden der jeweiligen Untersucher herangezogen und pro Bakterium über beide Studienarme ausgegeben. Durch die verschiedenen Farbtöne der Agar und der Farbumschlagshöfe, sowie der individuellen Farbwahrnehmung der Untersucher und der damit möglicherweise verbundenen unterschiedlichen Abweichung erfolgte die Berechnung des IKK einzeln für jeden Agar.

2.8 Konfokale Mikroskopie

Zur Visualisierung der bakteriellen Kolonisierung des Fadenmaterials wurde nach der Inkubation auf den Agarplatten eine konfokale Mikroskopie durchgeführt. Die Proben wurden hierzu jeweils mit PBS abgespült und mit 4',6-Diamidino-2-phenylindol(DAPI) 3 Minuten eingefärbt (1µL DAPI pro ml PBS), bevor diese erneut mit PBS abgespült wurden. Bei DAPI handelt es sich um einen Fluoreszenzfarbstoff, welcher an DNA und RNA bindet und unter Anregung mit ultraviolettem Licht fluoresziert. Die Aufnahmen wurden mit einem Zeiss Observer.Z1 Mikroskop unter Nutzung der Software ZEN 2009 (Zeiss, Oberkochen, Deutschland) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Bestimmung Messzeitpunkt

Durch Erstellen einer Wachstumskurve nach dem im Kapitel 2.3.4 angegebenen Procedere wurde die günstigste Ablesezeit der inkubierten Fadenstücke auf 24 Stunden nach Aufbringen auf den Agar definiert (siehe Abb. 9).

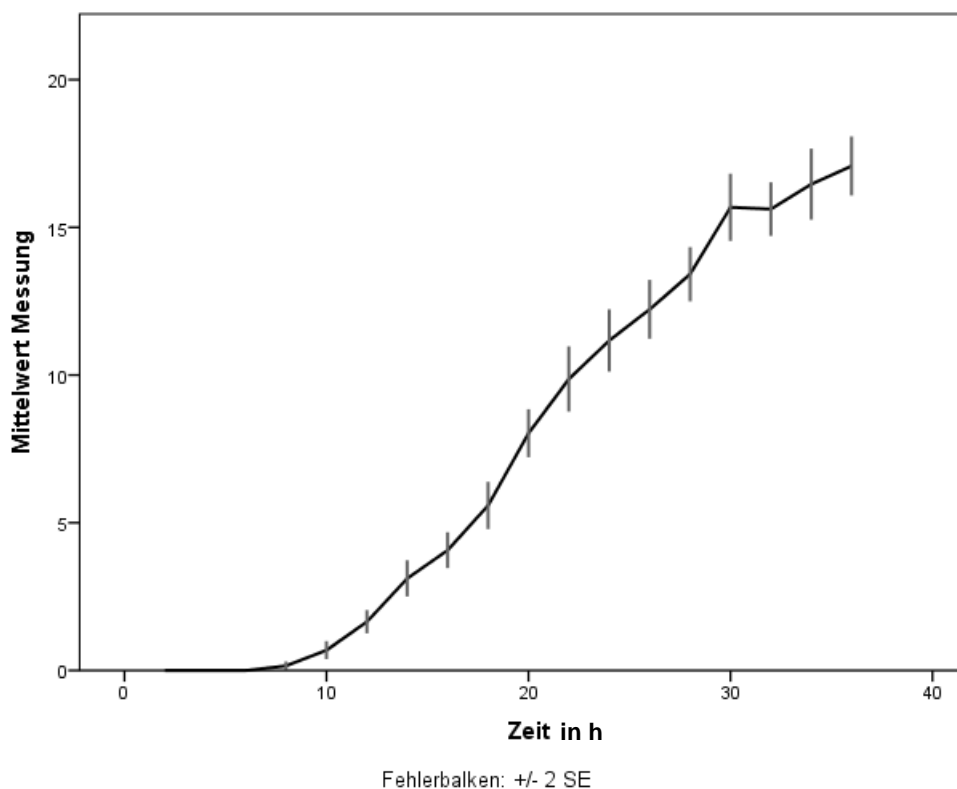


Abbildung 9: 36h Wachstumskurve *P. aeruginosa*. Im Bereich zwischen 15h und 28h zeigt einen annähernd linearen Verlauf. Aus Dhom, J. , Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures. J. Orthop. Res., 35:325-933

3.2 Korrelation der Messung unter Observern

Der berechnete IKK, wie in Kapitel 2.7 beschrieben, zeigte insgesamt eine starke Korrelation mit der geringsten Korrelation von 0,735 (95% KI, 0,67-0,79) bei *E. coli* und der höchsten Korrelation von 0,958 (95% KI, 0,95-0,97) für *S. aureus*. Im Übrigen beträgt der IKK für *S. epidermidis* 0,876 (95% KI, 0,835-0,893), für *E. faecium* 0,932% (95% KI, 0,916-0,945) und für *P. aeruginosa* 0,962 (95% KI, 0,954-0,969)[51].

3.3 Ergebnisse des aseptischen Studienarmes

Im aseptischen Studienarm (also nur 10 Minuten Inkubationszeit und keine Antibiotikaexposition) zeigte der monofile Faden die geringste Hofgröße unter allen Fäden bei Testung mit den Triclosan-resistenten Erregern.

S. epidermidis zeigte eine Hofgröße von 3,3mm (0,0-5,0), *E. faecium* 0mm (0-1,0) und *P. aeruginosa* 14,0mm (8,0-19,0). Bei Testung mit *S. aureus* als Triclosan-sensitiver Keim konnte eine Hofgröße von 5,5mm (3,0-9,0) und bei *E. coli* eine Hofgröße von 6,0mm (0-8,0) gezeigt werden (vgl. Tabelle 9).

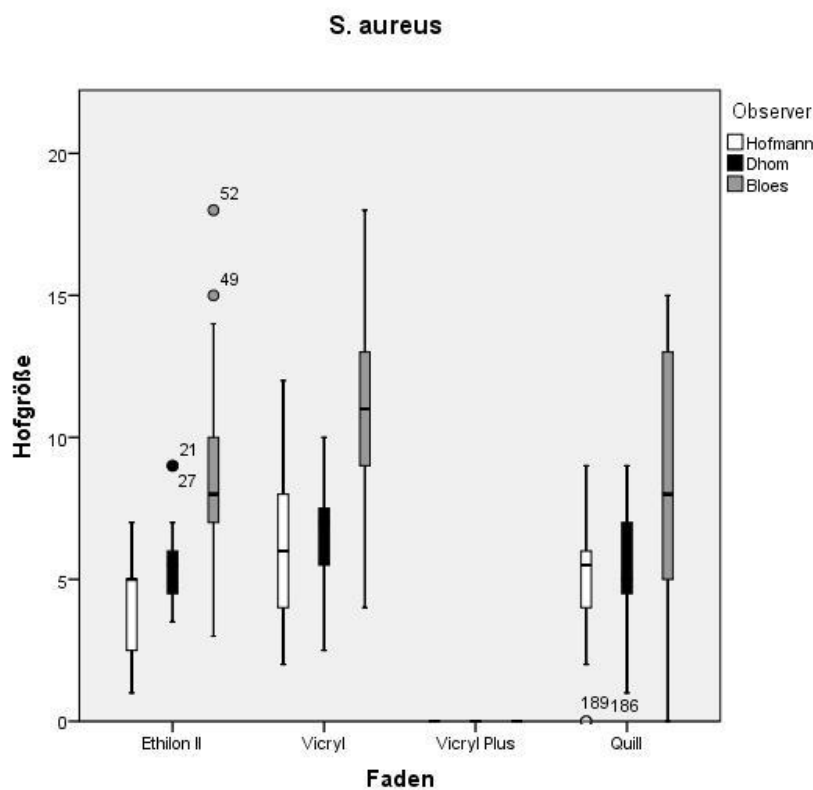


Abbildung 10: Graphische Ausgabe der Messwerte der drei Observer der Testung mit *S. aureus* in Boxplot-Form mit Angabe des Median, der 50%-Quartilen und der 2,5%- und 97,5%-Quantilen. Auf der X-Achse die getesteten Fäden mit Unterteilung in die jeweiligen Observer und auf der Y-Achse die gemessene Hofgröße. Auch wenn die absoluten Werte sich zwischen den Observern durchaus unterscheiden, so ist das Verhältnis der Meßwerte zueinander innerhalb der jeweiligen Observer über die drei Observer relativ konstant, was den hohen Korrelationskoeffizienten erklärt. Aus Dhom, J., Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures. *J. Orthop. Res.*, 35:325-933

Der größte Hof wurde jeweils auf VICRYL™ gefunden, welcher bei Triclosan-resistenten Bakterien vergleichbar mit der Hofgröße bei VICRYL™ Plus war (vgl. Tab. 8).

Bei *S. aureus* und *E. coli*, den beiden getesteten Triclosan-sensitiven Keimen konnte keinerlei Wachstum auf dem Triclosan beschichteten VICRYL™ PLUS nachgewiesen werden (vgl. Abb. 11 und Tab.8)[51].

Bakterium	Hofgröße VICRYL™	Hofgröße VICRYL™ PLUS
<i>S. aureus</i>	7,3mm (3,0-12,0)	0
<i>S. epidermidis</i>	3,0mm (0-7,0)	3,0mm (0-5,0)
<i>E. coli</i>	6,0mm (3,0-12,0)	0mm (0-7,0)
<i>E. faecium</i>	7,0mm (3,0-14,0)	7,0mm (0-14,0)
<i>P. aeruginosa</i>	18,5mm(13,0-25,0)	16,0mm (13,0-26,0)

Tabelle 8: Übersicht der Hofgröße des Farbumschlages des einfachen geflochtenen Fadens VICRYL™ und seines Triclosan-beschichteten Pendantes VICRYL™ PLUS. Angegeben sind der Median, sowie in Klammern die Minimal- und Maximalwerte.

3.3.1 Vergleich Monofil – Gezahnt

Im direkten Vergleich von Ethilon™ II und Quill™ wurde nur bei *E. faecium* ein signifikanter Unterschied von $p < 0,001$ zu Ungunsten von Quill™ ermittelt (siehe Tab. 9). Die Hofgröße des gezahnten Fadens Quill™ war bei den übrigen vier getesteten Keimen vergleichbar mit den Messwerten von Ethilon™ II (siehe Tabelle 9, sowie Abb. 11-15)[51].

Bakterium	Hofgröße Ethilon™ II	Hofgröße Quill™	p-Wert
<i>S. aureus</i>	5,5mm (3,0-9,0)	5,0mm (0-9,0)	0,988
<i>S. epidermidis</i>	3,3mm (0-5,0)	3,0mm (0-5,5)	0,659
<i>E. coli</i>	6,0mm (0-8,0)	5,0mm (2,0-7,0)	0,428
<i>E. faecium</i>	0mm (0-1,0)	3,5mm (0-8,5)	<0,001
<i>P. aeruginosa</i>	14,0mm (8,0-19,0)	14,5mm (11,0-19,0)	0,62

Tabelle 9: Hofgrößen des Farbumschlages für den monofilen Ethilon™ II im Vergleich zu dem monofil-basierten aber gezahnten Quill™. Angegeben sind der Median, sowie in Klammern die Minimal- und Maximalwerte. Dahinter die entsprechenden p-Werte kalkuliert mittels Mann-Whitney U-Tests.

3.3.2 Vergleich Polyfil – Gezahnt

Im Vergleich zwischen dem monofil-basierten, aber gezahnten Quill™ und dem geflochtenen VICRYL™ zeigten sich in den Versuchen mit den beiden Bakterien *S. epidermidis* und *E. coli* vergleichbare Hofgrößen ohne signifikanten Unterschied mit jeweils 3,0mm Hofgröße bei *S. epidermidis* und 5,0, bzw. 6,0mm bei *E. coli*. Ein signifikant ($p < 0,001$) kleinerer Messwert konnte bei Quill™ in der Testung mit *E. faecium* und *P. aeruginosa* gezeigt werden (siehe Tabelle 10)[51].

Bakterium	Hofgröße VICRYL™	Hofgröße Quill™	p-Wert
<i>S. aureus</i>	7,3mm (3,0-12,0)	5,0mm (0-9,0)	0,045
<i>S. epidermidis</i>	3,0mm (0-7,0)	3,0mm (0-5,5)	0,627
<i>E. coli</i>	6,0mm (3,0-12,0)	5,0mm (2,0-7,0)	0,657
<i>E. faecium</i>	7,0mm (3,0-14,0)	3,5mm (0-8,5)	<0,001
<i>P. aeruginosa</i>	18,5mm (13,0-25,0)	14,5mm (11,0-19,0)	<0,001

Tabelle 10: Hofgrößen des Farbumschlages für den polyfilen Vicryl™ im Vergleich zu dem monofil-basierten aber gezahnten Quill™. Angegeben sind der Median, sowie in Klammern die Minimal- und Maximalwerte. Dahinter die entsprechenden p-Werte kalkuliert mittels Mann-Whitney U-Tests.

3.3.3 Triclosan-Sensibilität

Im Rahmen der Versuchsreihe ohne antibiotische Einwirkung zeigte sich bei *S. aureus* kein und bei *E. coli* kaum Wachstum auf dem Triclosan-beschichteten VICRYL™ PLUS. Bei *S. epidermidis*, *P. aeruginosa* und *E. faecium* konnte hier

ein bakterielles Wachstum in Größenordnung des Wachstums auf dem unbeschichteten VICRYL™ beobachtet werden (vgl. Tab.8).

3.4 Ergebnisse des septischen Studienarmes

Bei Vorliegen einer Wundinfektion ist - zumindest in den meisten Fällen - zum Zeitpunkt der ersten operativen Intervention das verursachende Bakterium unbekannt. Im Rahmen der klinischen Anwendung erfolgt in einem solchen Fall eine kalkulierte Antibiose. Hier werden die am ehesten zu erwartenden verursachenden Bakterien angenommen und die für diese passende antibiotische Therapie eingeleitet. Daher wurden im septischen Studienarm nicht die Ergebnisse der Stämme, welche im aseptischen Studienarm einzeln beleuchtet wurden ebenfalls einzeln beleuchtet, sondern die Unterschiede zwischen den Fäden zunächst in Gesamtheit beobachtet, bevor später auch eine Betrachtung der Unterschiede unter den einzelnen Bakterien erfolgte.

3.4.1 Auswertung unter Annahme einer kalkulierten Antibiotikatherapie

Die in diesem Studienarm beobachteten Differenzen waren deutlich größer als die Unterschiede im Studienarm ohne simulierte antibiotische Therapie (eine Übersicht der einzeln aufgeschlüsselten Berechnungen findet sich in Tabelle 11). Bei Testung mit den Triclosan-resistenten Erregern zeigte sich bei Ethilon™ II eine signifikant ($p < 0,001$) kleinere Hofgröße als bei Quill™. Ebenfalls zeigte sich bei Quill™ eine signifikant ($p < 0,001$) kleinere Hofgröße als bei dem geflochtene VICRYL. Bei Testung mit dem Triclosan-sensitiven *S. aureus* zeigte sich auf dem VICRYL™ PLUS kein Wachstum[51].

3.4.2 Auswertung unter Annahme einer gezielten Antibiotikatherapie

Die Auswertung der Ergebnisse unter Betrachtung einzelner Erreger wird im Folgenden am Beispiel der unterschiedlichen getesteten Bakterien dargestellt.

3.4.2.1 *S. aureus*

S. aureus zeigte unter antibiotischer Testung im Vergleich zwischen Ethilon™ II und Quill™, sowie zwischen VICRYL™ und Quill™ bei drei von acht p-Werten einen signifikanten Unterschied von $p < 0,05$ und bei einem sogar ein $p < 0,001$ (vgl. Tabelle 11). In der Positiv-Kontrolle war der Median der Größe des Farbumschlages mit 5,1mm (5,0-7,0) bei Ethilon™ II, 10,3mm (8,3-16,0) bzw. 0mm (0-2,5) bei VICRYL™ bzw. VICRYL™ PLUS, und 6,8mm (6,0-9,0) bei Quill™ bestimmt (vgl. Tabelle 11 + Abb. 11).

Bei einer einstündigen Einwirkzeit mit 10µg/ml Cefuroxim war am monofilen Faden noch ein Hof von 8,0mm (6,0-15,0), am polyfilen Faden von 15,0mm (9,0-21,0) und am gezahnten Faden von 11,0mm (6,0-16,0) messbar. Ähnlich wie bei Testung mit *P. aeruginosa* war der Unterschied zwischen monofilem und polyfilem Faden nahezu 2. Etwas größer war dieser Unterschied bei einstündiger Wirkdauer mit 120µg/ml Cefuroxim. (vgl. Tabelle 11).

Trotz längerer antibiotischer Wirkdauer konnte keine eindeutig stärkere Reduktion der Keimlast auf den Fäden nachgewiesen werden: nach 6 Stunden und bei einer Konzentration von 10µg/ml Cefuroxim, wurde auf Ethilon™ II für *S. aureus* noch eine Hofgröße von 8,0mm (4,0-10,0), bei VICRYL™ 14,0mm (8,0-20,0), bei VICRYL™ PLUS 0mm (0-0) und bei Quill™ 10,0mm (5,5-13,0) gemessen.

Bei einer Wirkdauer von einer Stunde mit erhöhter Antibiotikakonzentration von 120µg/ml Cefuroxim wurde wiederum mit gleichem Erreger für Ethilon™ II eine Hofgröße von 9,0mm (4,0-10,5), bei VICRYL™ 18,5mm (12,0-26,0), bei VICRYL™ PLUS 0,0mm (0,0-0,0) und bei Quill™ 10,75mm (6,0-15,0) gemessen.

In Kombination von langer Wirkdauer (6 Stunden) und hoher Wirkkonzentration (120µg/ml) konnte auf allen Fäden (außer dem Triclosan-beschichteten Faden) noch Wachstum nachgewiesen werden. Auf Ethilon™ II ließ sich der Hof mit 6,8mm (4,0-9,0) und auf VICRYL™ mit 14,5mm (9,0-20,0) messen, bei Quill™ war ein Farbumschlag mit 5,3mm (4,5-16,0mm) nachweisbar.

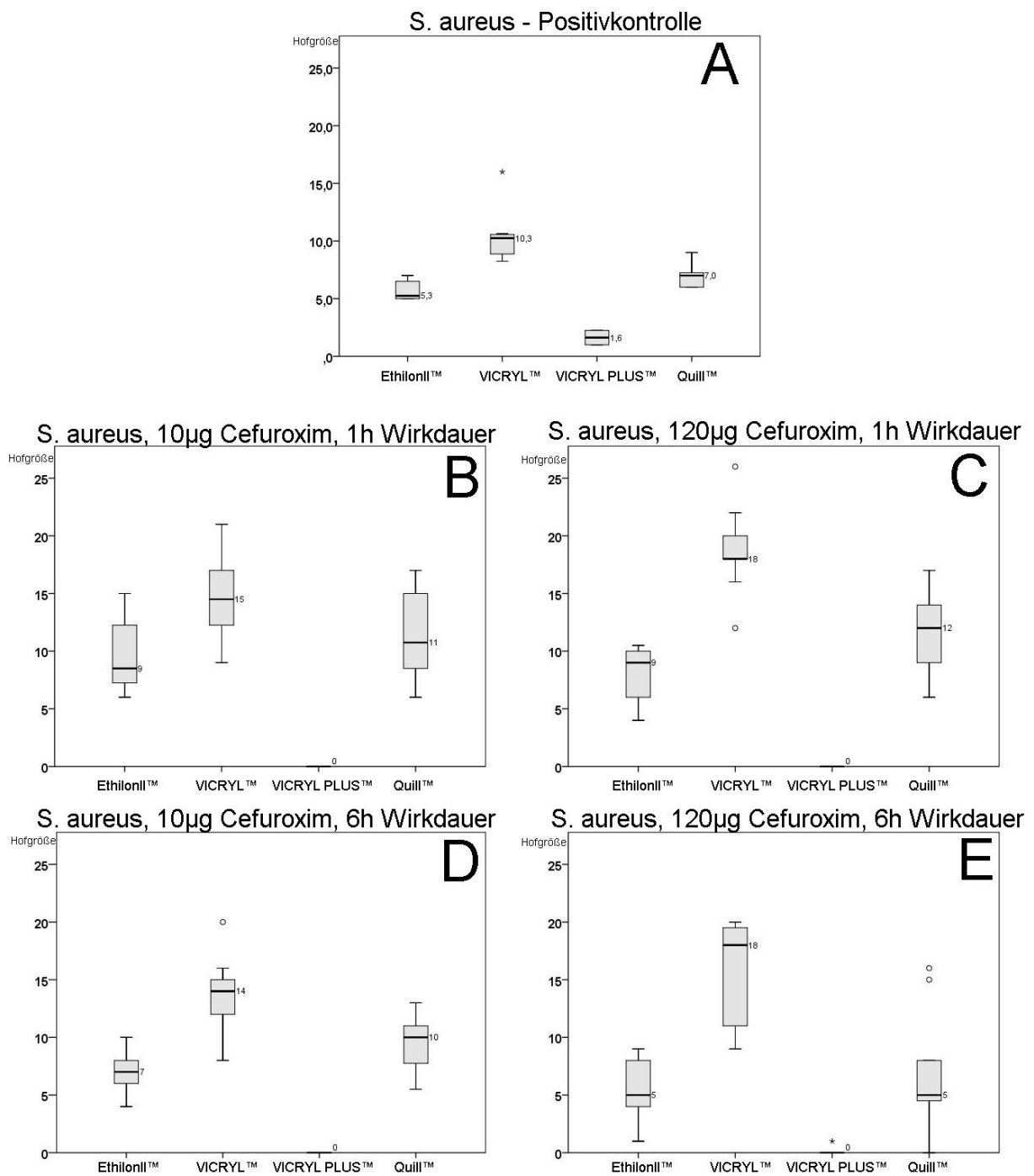


Abbildung 11: S. aureus-Wachstum nach antibiotischer Einwirkung, dargestellt als Boxplots. äden jeweils von links nach rechts: Ethilon™ II, VICRYL™, VICRYL™ PLUS, Quill™. (A) Positivkontrolle, (B) 10µg/ml Cefuroxim mit 1h Wirkdauer, (C) 120µg/ml Cefuroxim mit 1h Wirkdauer, (D) 10µg/ml Cefuroxim mit 6h Wirkdauer, (E) 120µg/ml Cefuroxim mit 6h Wirkdauer; In allen Studienarmen zeigen sich keine Höfe um VICRYL™ PLUS, die ansonsten geringsten um Ethilon™ II, die größten um VICRYL™. Die Ergebnisse von Quill™ liegen zwischen dem des monofilen und der polyfilen Fäden. Modifiziert aus Dhom, J., Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures, J. Orthop. Res., 35: 925-933

3.4.2.2 *S. epidermidis*

S. epidermidis zeigte unter antibiotischer Testung mit Ciprofloxacin im Vergleich zwischen Ethilon™ II und Quill™, sowie zwischen VICRYL™ und Quill™ bei fünf von acht p-Werten einen signifikanten Unterschied von $p < 0,05$ und bei einem ein $p < 0,001$ (vgl. Tabelle 11).

Der Median der Größe des Farbumschlages war in der Positiv-Kontrolle mit 3,3mm (3,0-5,0) bei Ethilon™ II, 5,0mm (3,0-6,0) bzw. 5,5mm (3,5-6,5) bei VICRYL™ bzw. VICRYL™ PLUS, und 3,5mm (2,0-7,0) bei Quill™ bestimmt (vgl. Tabelle 11 + Abb. 12).

Bei einer einstündigen Einwirkzeit mit 1,5µg/ml Ciprofloxacin war am monofilen Faden noch ein Hof von 5,0mm (4,0-5,5), am polyfilen Faden von 7,5mm (4,0-10,0) und am gezahnten Faden von 6,0mm (1,5-9,0) messbar (vgl. Tabelle 11).

Bei längerer antibiotischer Wirkdauer konnte eine stärkere Reduktion der Keimlast vor allem auf den monophilen Fäden nachgewiesen werden: nach 12 Stunden und bei einer Konzentration von 1,5µg/ml Ciprofloxacin, wurde auf Ethilon™ II für *S. epidermidis* noch eine Hofgröße von 1,0mm (0,0-4,0), bei VICRYL™ 6,8mm (3,0-8,0), bei VICRYL™ PLUS 4,8mm (2,5-7,0) und bei Quill™ 2,0mm (0,0-4,5) gemessen.

Bei einer Wirkdauer von einer Stunde mit erhöhter Antibiotikakonzentration von 3,7µg/ml Ciprofloxacin wurde mit gleichem Erreger für Ethilon™ II eine Hofgröße von 4,0mm (2,0-7,0), bei VICRYL™ 7,0mm (5,0-8,0), bei VICRYL™ PLUS 6,8mm (5,0-8,5) und bei Quill™ 5,0mm (3,0-7,0) gemessen.

In Kombination von langer Wirkdauer (12 Stunden) und hoher Wirkkonzentration (3,7µg/ml) konnte auf allen polyfilen Fäden noch Wachstum nachgewiesen werden, wohingegen auf den monofilen Fäden nur noch vereinzelt Wachstum nachgewiesen werden konnte. Auf Ethilon™ II ließ sich der Hof mit 0mm (0,0-2,0) und auf VICRYL™ mit 4,0mm (1,0-16,0) messen. VICRYL™ PLUS zeigte im Median einen Farbumschlag von 4,0mm (2,0-7,0), bei Quill™ war ein Farbumschlag mit 0,0mm (0,0-3,0mm) nachweisbar.

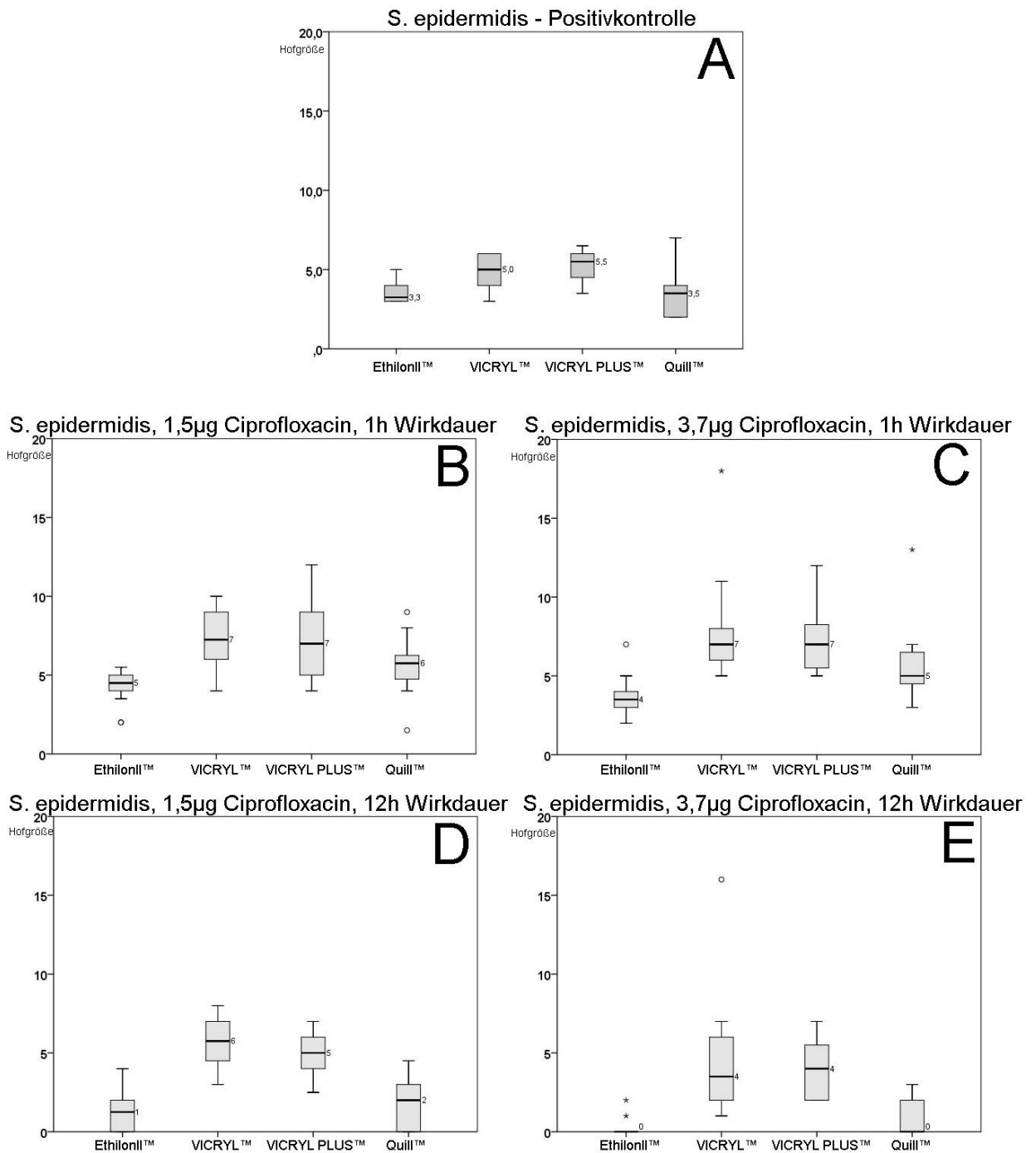


Abbildung 12: S. epidermidis-Wachstum nach antibiotischer Einwirkung, dargestellt als Boxplots. Fäden jeweils von links nach rechts: Ethilon™ II, VICRYL™, VICRYL™ PLUS, Quill™. (A) Positivkontrolle, (B) 1,5µg/ml Ciprofloxacin mit 1h Wirkdauer, (C) 3,7µg/ml Ciprofloxacin mit 1h Wirkdauer, (D) 1,5µg/ml Ciprofloxacin mit 12h Wirkdauer, (E) 3,7µg/ml Ciprofloxacin mit 12h Wirkdauer; In allen Studienarmen zeigen sich die geringsten Umschlagshöfe um Ethilon™ II, die größten um VICRYL™, und VICRYL™ PLUS. Die Ergebnisse von Quill™ liegen zwischen dem des monofilen und der polyfilen Fäden. Modifiziert aus Dhom, J., Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures, J. Orthop. Res., 35: 925-933

3.4.2.3 *E. coli*

Unter antibiotischer Testung mit Ciprofloxacin zeigten die Messungen mit *E. coli* im Vergleich zwischen Ethilon™ II und Quill™, sowie zwischen VICRYL™ und Quill™ bei drei von acht p-Werten einen signifikanten Unterschied von $p < 0,05$ (vgl. Tabelle 11).

In der Positiv-Kontrolle von *E. coli* betrug der Median der Größe des Farbumschlages 7,5mm (4,3-13,5) bei Ethilon™ II, 10,6mm (4,0-14,5) bzw. 6,9mm (4,0-11,3) bei VICRYL™ bzw. VICRYL™ PLUS, und 9,1mm (2,8-12,8) bei Quill™ (vgl. Tabelle 11 + Abb. 13).

Bei einer einstündigen Einwirkzeit mit 1,5µg/ml Ciprofloxacin war am monofilen Faden noch ein Hof von 6,0mm (4,0-8,0), am polyfilen unbeschichteten Faden von 10,0mm (6,5-13,0), polyfilen beschichteten Faden von 5,0mm (0,0-12,0) und am gezahnten Faden von 8,5mm (4,0-12,5) messbar.

Bei längerer antibiotischer Wirkdauer konnte eine stärkere Reduktion der Keimlast auf den Fäden nur in geringem Maße nachgewiesen werden: nach 12 Stunden und bei einer Konzentration von 1,5µg/ml Ciprofloxacin, wurde auf Ethilon™ II für *E. coli* noch eine Hofgröße von 4,0mm (1,0-6,0), bei VICRYL™ 4,0mm (0,0-6,0), bei VICRYL™ PLUS 5,5mm (4,0-11,0) und bei Quill™ 6,0mm (3,0-7,0) gemessen.

Bei einer Wirkdauer von einer Stunde mit erhöhter Antibiotikakonzentration von 3,7µg/ml Ciprofloxacin wurde wiederum mit gleichem Erreger für Ethilon™ II eine Hofgröße von 4,0mm (3,0-7,5), bei VICRYL™ 4,0mm (3,0-10,0), bei VICRYL™ PLUS 5,0mm (3,0-6,0) und bei Quill™ 4,0mm (2,0-12,0) gemessen.

In Kombination von langer Wirkdauer (12 Stunden) und hoher Wirkkonzentration (3,7µg/ml) ließ sich der Hof auf Ethilon™ II mit 4,0mm (2,0-12,0), auf VICRYL™ mit 6,0mm (3,0-7,0) und auf VICRYL™ PLUS mit 3,0mm (2,0-7,0) messen, wohingegen bei Quill™ nur ein medianer Farbumschlag mit 7mm (4,0-10,0mm) nachweisbar war.

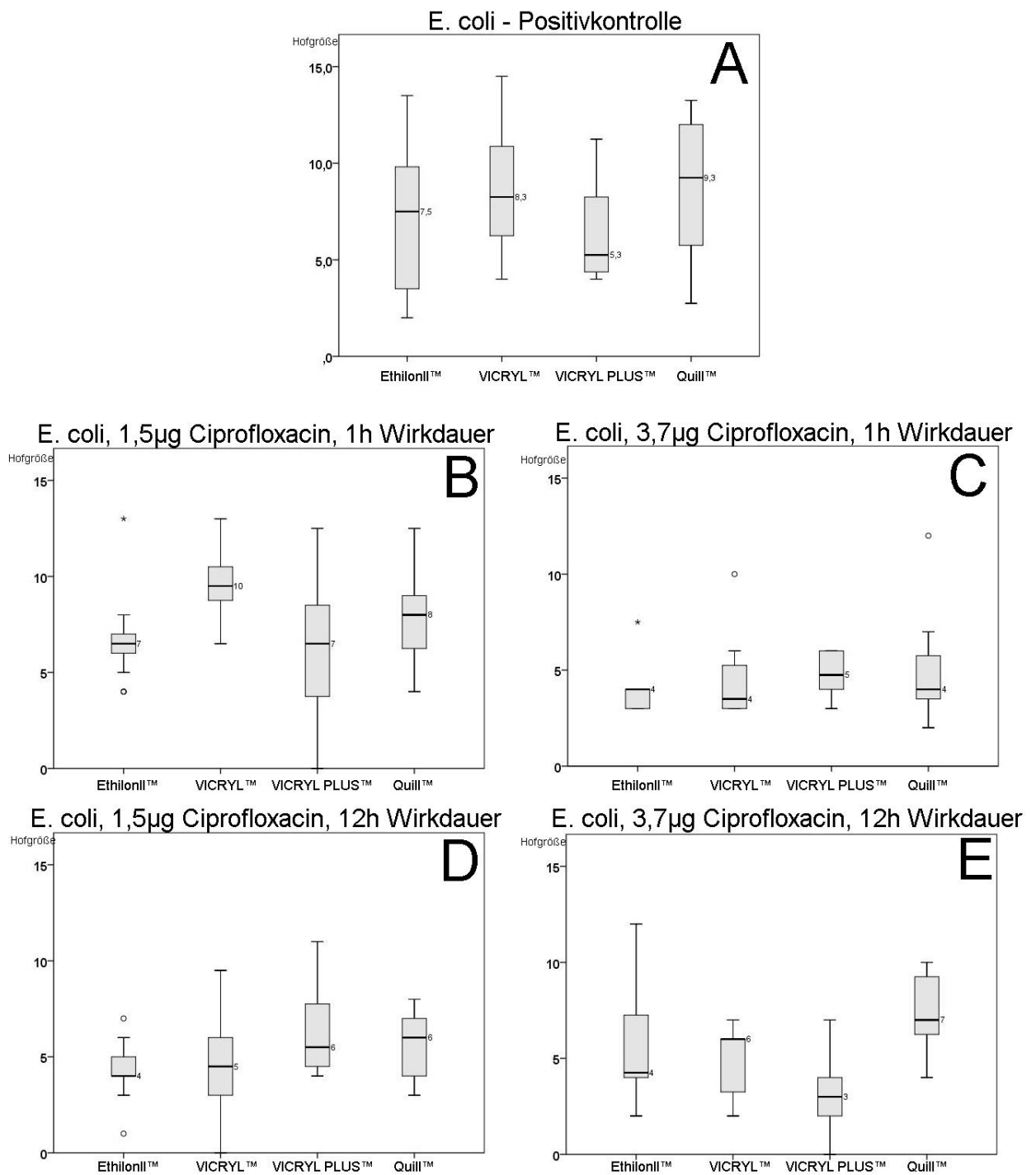


Abbildung 13: E. coli-Wachstum nach antibiotischer Einwirkung, dargestellt als Boxplots. Fäden jeweils von links nach rechts: Ethilon™ II, VICRYL™, VICRYL™ PLUS, Quill™. (A) Positivkontrolle, (B) 1,5µg/ml Ciprofloxacin mit 1h Wirkdauer, (C) 3,7µg/ml Ciprofloxacin mit 1h Wirkdauer, (D) 1,5µg/ml Ciprofloxacin mit 12h Wirkdauer, (E) 3,7µg/ml Ciprofloxacin mit 12h Wirkdauer; Insgesamt zeigt sich in den Messungen jeweils ähnliche Adhäsionsmengen. Tendenziell ist auch hier der größte Hof um die geflochtenen Fäden zu beobachten. Modifiziert aus Dhom, J., Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures, J. Orthop. Res., 35: 925-933

3.4.2.4 *E. faecium*

Die Messungen mit *E. faecium* unter antibiotischer Testung zeigten im Vergleich zwischen Ethilon™ II und Quill™, sowie zwischen VICRYL™ und Quill™ bei sieben von acht p-Werten einen signifikanten Unterschied von $p < 0,05$ und bei drei ein $p < 0,001$ (vgl. Tabelle 11).

In der Positiv-Kontrolle von *E. faecium* betrug der Median der Größe des Farbumschlages 11,0mm (7,0-12,5) bei Ethilon™ II, 15mm (11,5-19,75) bzw. 13,4mm (11,0-17,8) bei VICRYL™ bzw. VICRYL™ PLUS, und 13,0mm (10,3-16,3) bei Quill™ (vgl. Tabelle 11 + Abb. 14).

Bei einer zweistündigen Einwirkzeit mit 1,5µg/ml Ciprofloxacin war am monofilen Faden noch ein Hof von 9,0mm (4,0-13,0), am polyfilen unbeschichteten Faden von 16,5mm (11,5-20,0), am polyfilen beschichteten Faden 15,0mm (10,0-21,0) und am gezahnten Faden von 12,0mm (9,0-21,0) messbar (vgl. Tabelle 11).

Nach 24 Stunden und bei einer Konzentration von 1,5µg/ml Ciprofloxacin, wurde auf Ethilon™ II für *E. faecium* noch eine Hofgröße von 12,0mm (9,0-16,0), bei VICRYL™ 16,0mm (12,0-21,0), bei VICRYL™ PLUS 17,0mm (11,5-20,0) und bei Quill™ 12,0mm (10,0-14,0) gemessen.

Bei einer Wirkdauer von zwei Stunden mit erhöhter Antibiotikakonzentration von 3,7µg/ml Ciprofloxacin wurde wiederum mit gleichem Erreger für Ethilon™ II eine Hofgröße von 3,5mm (1,0-8,0), bei VICRYL™ 15,0mm (13,0-18,0), bei VICRYL™ PLUS 13,0mm (12,0-17,0) und bei Quill™ 12,0mm (10,0-15,0) gemessen.

In Kombination von langer Wirkdauer (24 Stunden) und hoher Wirkkonzentration (3,7µg/ml) war auf Ethilon™ II ein Farbumschlag im Median von 8,8mm (5,0-12,0) zu messen. Auf VICRYL™ ließ sich der Hof mit 16,0mm (13,0-20,0), auf VICRYL™ PLUS mit 14,5mm (10,0-20,0) und auf Quill™ mit 11,5mm (9,0-16,0) nachweisen.

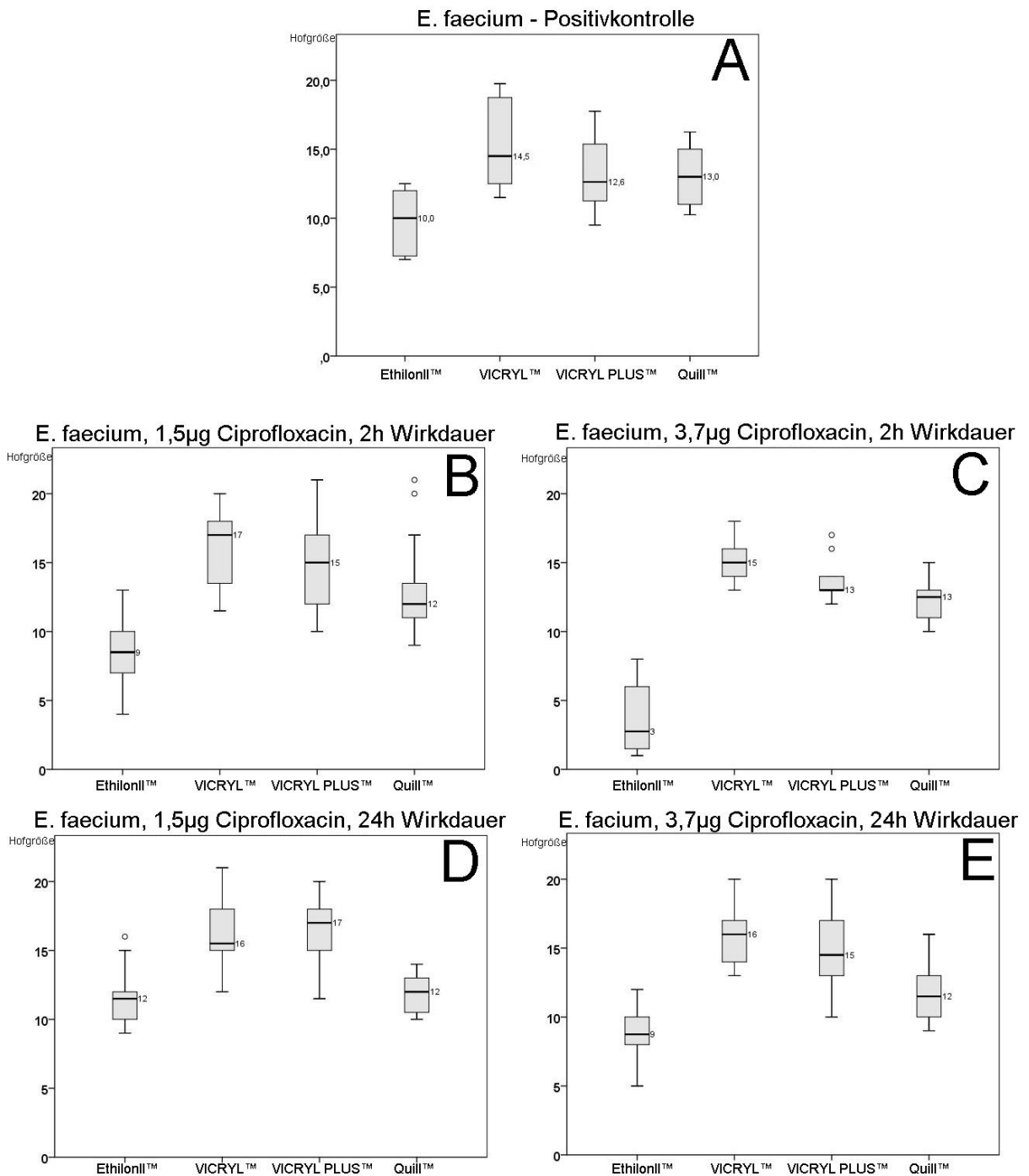


Abbildung 14: E. faecium-Wachstum nach antibiotischer Einwirkung, dargestellt als Boxplots.

Fäden jeweils von links nach rechts: Ethilon™ II, VICRYL™, VICRYL™ PLUS, Quill™.

(A) Positivkontrolle, (B) 1,5µg/ml Ciprofloxacin mit 2h Wirkdauer, (C) 3,7µg/ml Ciprofloxacin mit 2h Wirkdauer, (D) 1,5µg/ml Ciprofloxacin mit 24h Wirkdauer, (E) 3,7µg/ml Ciprofloxacin mit 24h Wirkdauer; In allen Studienarmen zeigen sich die geringsten Umschlagshöfe um Ethilon™ II, die größten um VICRYL™, das Ergebnis von VICRYL™ PLUS ist vergleichbar mit dem von VICRYL™. Die Ergebnisse von Quill™ liegen zwischen dem des monofilen und der polyfilen Fäden. Modifiziert aus Dhom, J., Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures, J. Orthop. Res., 35: 925-933

3.4.2.5 *P. aeruginosa*

Die Messungen mit *P. aeruginosa* unter antibiotischer Testung zeigten im Vergleich zwischen Ethilon™ II und Quill™, sowie zwischen VICRYL™ und Quill™ bei sechs von acht p-Werten einen signifikanten Unterschied von $p < 0,05$ und bei drei sogar ein $p < 0,001$ (vgl. Tabelle 11).

In der Positiv-Kontrolle von *P. aeruginosa* betrug der Median der Größe des Farbumschlages 12,4mm (8,8-19,0) bei Ethilon™ II, 12,3mm (10,3-16,0) bzw. 14,0mm (10,0-19,0) bei VICRYL™ bzw. VICRYL™ PLUS, und 14,3mm (10,3-17,0) bei Quill™ (vgl. Tabelle 11 + Abb. 15).

Bei einer einstündigen Einwirkzeit mit 1,5µg/ml Ciprofloxacin war am monofilen Faden noch ein Hof von 5,0mm (1,5-10,0), am polyfilen Faden von 10,0mm (6,0-14,0) und am gezahnten Faden von 7,3mm (3,0-12,0) messbar. Der Unterschied um den Faktor 2 zwischen den gemessenen Werten von Ethilon™ II und VICRYL™, bzw. VICRYL™ PLUS wurde bei einstündiger Wirkdauer mit 3,7µg/ml Ciprofloxacin noch übertroffen: hier unterschieden sich die Ergebnisse von monofilem und polyfilem Faden um den Faktor 11 (vgl. Tabelle 11).

Bei längerer antibiotischer Wirkdauer konnte eine stärkere Reduktion der Keimlast auf den Fäden nachgewiesen werden: nach 12 Stunden und bei einer Konzentration von 1,5µg/ml Ciprofloxacin, wurde auf Ethilon™ II für *P. aeruginosa* noch eine Hofgröße von 3,8mm (1,0-10,0), bei VICRYL™ 10,5mm (5,5-15,0), bei VICRYL™ PLUS 7,5mm (0-13,5) und bei Quill™ 5,5mm (2,0-7,5) gemessen. Im Bereich der monofilen Fäden entsprach dies einer Reduktion im Vergleich zur Positivkontrolle um den Faktor 3,2 bei Ethilon™ II, bzw. 2,6 bei Quill™. Für die geflochtenen Fäden wurde eine Reduktion von 1,2 für VICRYL™ und 1,86 für VICRYL™ PLUS ermittelt.

Bei einer Wirkdauer von einer Stunde mit erhöhter Antibiotikakonzentration von 3,7µg/ml Ciprofloxacin wurde wiederum mit gleichem Erreger für Ethilon™ II

eine Hofgröße von 1,0mm (0-2,5), bei VICRYL™ 8,3mm (4,5-14,0), bei VICRYL™ PLUS 11,0mm (2,5-14,0) und bei Quill™ 3,8mm (0-5,0) gemessen. Dies entspricht einer Verringerung um den Faktor 12 für Ethilon™ II, bzw. 3,7 für Quill. Bei den geflochtenen Fäden ergaben sich Faktoren von 1,5 für VICRYL™, bzw. 1,3 für VICRYL™ PLUS.

In Kombination von langer Wirkdauer (12 Stunden) und hoher Wirkkonzentration (3,7µg/ml) war auf Ethilon™ II kein Farbumschlag mehr zu messen. Auf VICRYL™ ließ sich der Hof mit 3,5mm (1,5-6,0) und auf VICRYL™ PLUS mit 4,0mm (2,0-5,0) messen, wohingegen bei Quill™ nur vereinzelt ein Farbumschlag mit 0mm (0-3,0mm) nachweisbar war.

Insgesamt ließ sich für *P. aeruginosa* eine größere Reduktion auf den monofilen als auf den polyfiden Fäden zeigen. Außerdem schien eine höhere Ciprofloxacinkonzentration einen größeren Effekt auf die Größe des Farbumschlages zu haben, als eine Verlängerung der Einwirkzeit bei gleichbleibender Konzentration.

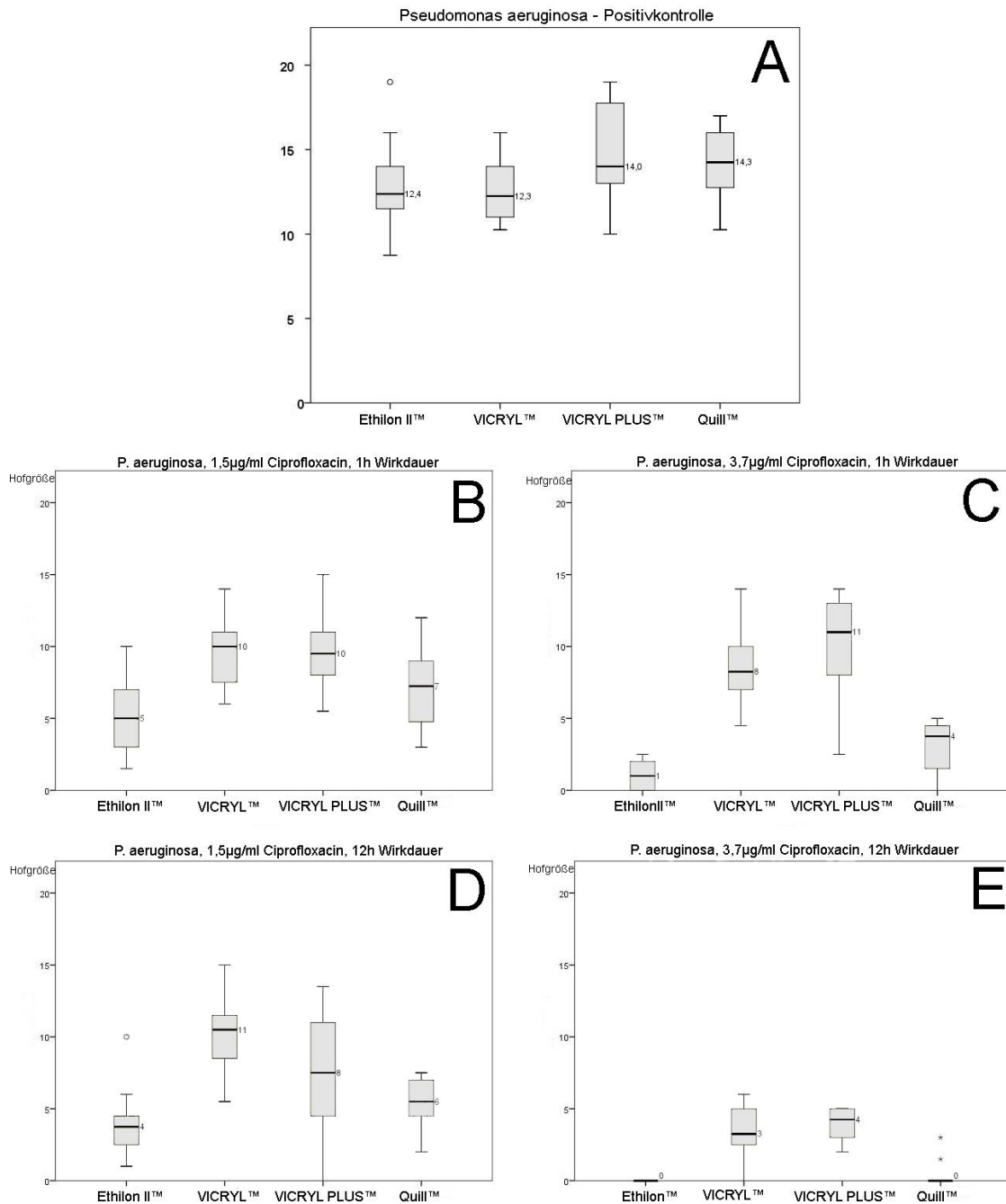


Abbildung 15: P. aeruginosa-Wachstum nach antibiotischer Einwirkung, dargestellt als Boxplots. Fäden jeweils von links nach rechts: Ethilon™ II, VICRYL™, VICRYL™ PLUS, Quill™. (A) Positivkontrolle, B= 1,5µg/ml Ciprofloxacin mit 1h Wirkdauer, (C) 3,7µg/ml Ciprofloxacin mit 1h Wirkdauer, (D) 1,5µg/ml Ciprofloxacin mit 12h Wirkdauer, (E) 3,7µg/ml Ciprofloxacin mit 12h Wirkdauer. In allen Studienarmen zeigen sich die geringsten Umschlagshöfe um Ethilon™ II, die größten um VICRYL™, das Ergebnis von VICRYL™ PLUS ist vergleichbar mit dem von VICRYL™. Die Ergebnisse von Quill™ liegen zwischen dem des monofilen und der polyfilen Fäden. Der geringste Unterschied zwischen Ethilon™ II und Quill™ zeigt sich in (E). Am deutlichsten ist der Unterschied in (C) nach 1-stündiger Wirkung von Ciprofloxacin in der Konzentration 3,7µg/ml erkennbar. Modifiziert aus Dhom, J., Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures, J. Orthop. Res., 35: 925-933

Bakterium	noABX/ ABX	Time (h)	c (µg/ml)	Monofilament	Barbed	Polyfilament	Polyfilament coated	P (Mono vs Barbed)	P (Poly vs Barbed)
<i>S. aureus</i>	noABX			5,5 (3,0-9,0)	5,0 (0-9,0)	7,3 (3,0-12,0)	0	0,988	0,045
		pos. control		5,1 (5,0-7,0)	6,8 (6,0-9,0)	10,3 (8,3-16,0)	0 (0-2,5)		
		1	10,0	8,0 (6,0-15,0)	11,0 (6,0-16,0)	15,0 (9,0-21,0)	0	0,128	0,047
	ABX	6	10,0	8,0 (4,0-10,0)	10,0 (5,5-13,0)	14,0 (8,0-20,0)	0	0,088	0,014
		1	120,0	9,0 (4,0-10,5)	10,75 (6,0-15,0)	18,5 (12,0-26,0)	0	0,077	0,001
		6	120,0	6,8 (4,0-9,0)	5,3 (4,5-16,0)	14,5 (9,0-20,0)	0 (0-1,0)	0,78	0,005
<i>S. epidermidis</i>	noABX			3,3 (0-5,0)	3,0 (0-5,5)	3,0 (0-7,0)	3,0 (0-5,0)	0,659	0,627
		pos. control		3,3 (3,0-5,0)	3,5 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-6,0)	5,5 (3,5-6,5)		
		1	1,5	5,0 (4,0-5,5)	6,0 (1,5-9,0)	7,5 (4,0-10,0)	7,0 (4,0-12,0)	0,005	0,012
	ABX	12	1,5	1,0 (0-4,0)	2,0 (0-4,5)	6,8 (3,0-8,0)	4,8 (2,5-7,0)	0,497	<0,001
		1	3,7	4,0 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-7,0)	7,0 (5,0-8,0)	6,8 (5,0-8,5)	0,046	0,083
		12	3,7	0 (0-2,0)	0 (0-3,0)	4,0 (1,0-16,0)	4,0 (2,0-7,0)	0,393	0,002
<i>P. aeruginosa</i>	noABX			14,0 (8,0-19,0)	14,5 (11,0-19,0)	18,5 (13,0-25,0)	16,0 (13,0-26,0)	0,62	<0,001
		pos. control		12,4 (8,8-19,0)	14,3 (10,3-17,0)	12,3 (10,3-16,0)	14,0 (10,0-19,0)		
		1	1,5	5,0 (1,5-10,0)	7,3 (3,0-12,0)	10,0 (6,0-14,0)	9,5 (5,5-15,0)	0,035	0,006
	ABX	12	1,5	3,8 (1,0-10,0)	5,5 (2,0-7,5)	10,5 (5,5-15,0)	7,5 (0-13,5)	0,089	<0,001
		1	3,7	1,0 (0-2,5)	3,8 (0-5,0)	8,3 (4,5-14,0)	11,0 (2,5-14,0)	0,015	<0,001
		12	3,7	0	0 (0-3,0)	3,5 (1,5-6,0)	4,0 (2,0-5,0)	0,497	0,001
<i>E. coli</i>	noABX			6,0 (0-8,0)	5,0 (2,0-7,0)	6,0 (3,0-12,0)	0 (0-7,0)	0,428	0,657
		pos. control		7,5 (4,3-13,5)	9,1 (2,8-12,8)	10,6 (4,0-14,5)	6,9 (4,0-11,3)		
		1	1,5	6,0 (4,0-8,0)	8,5 (4,0-12,5)	10,0 (6,5-13,0)	5,0 (0-12,0)	0,049	0,015
	ABX	12	1,5	4,0 (1,0-6,0)	6,0 (3,0-7,0)	4,0 (0-6,0)	5,5 (4,0-11,0)	0,113	0,143
		1	3,7	4,0 (3,0-7,5)	4,0 (2,0-12,0)	4,0 (3,0-10,0)	5,0 (3,0-6,0)	0,662	0,721
		12	3,7	4,0 (2,0-12,0)	7,0 (4,0-10,0)	6,0 (3,0-7,0)	3,0 (2,0-7,0)	0,13	0,015
<i>E. faecium</i>	noABX			0 (0-1,0)	3,5 (0-8,5)	7,0 (3,0-14,0)	7,0 (0-14,0)	<0,001	<0,001
		pos. control		11,0 (7,0-12,5)	13,0 (10,3-16,3)	15,0 (11,5-19,75)	13,4 (11,0-17,8)		
		2	1,5	9,0 (4,0-13,0)	12,0 (9,0-21,0)	16,5 (11,5-20,0)	15,0 (10,0-21,0)	<0,001	0,002
	ABX	24	1,5	12,0 (9,0-16,0)	12,0 (10,0-14,0)	16,0 (12,0-21,0)	17,0 (11,5-20,0)	0,579	<0,001
		2	3,7	3,5 (1,0-8,0)	12,0 (10,0-15,0)	15,0 (13,0-18,0)	13,0 (12,0-17,0)	<0,001	0,003
		24	3,7	8,8 (5,0-12,0)	11,5 (9,0-16,0)	16,0 (13,0-20,0)	14,5 (10,0-20,0)	0,002	0,002

Tabelle 11 tabellarische Auflistung der Mediane mit den in Klammern angegebenen Minima und Maxima der gemessenen Hofgrößen; die angegebenen p-Werte in den beiden letzten Spalten wurden für die Unterschiede zwischen Ethilon™ II und Quill™, sowie für die Unterschiede von VICRYL™ und Quill™ berechnet; die Auflistung erfolgt geteilt in die Studienarme: noABX= aseptischer Studienarm, ABX=septischer Studienarm mit den jeweils angeführten Konzentrationen und Wirkzeiten; pos.control = Positivkontrolle. Aus: Dhom, J. , Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion

to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures. J. Orthop. Res., 35: 925-933.

3.4.3 Beobachtung monofiler Faden

Auf den monofilen Fäden konnte für *P. aeruginosa* und *S. epidermidis* zumindest bei langer Wirkdauer und hoher Konzentration des Antibiotikums eine vollständige Reduktion des Bakterienwachstums gezeigt werden. Bei *E. coli*, *S. aureus* und *E. faecium* wurde trotz dieser Therapie weiterhin ein Wachstum auf allen Fäden (ausgenommen auf VICRYL™ PLUS bei Triclosan-Sensitivität von *S. aureus*) nachgewiesen.

3.4.4 Triclosan-Sensibilität

Eine Sensibilität auf Triclosan konnte nach dem Procedere mit antibiotischer Einwirkung lediglich bei *S. aureus* festgestellt werden. Ein Umschlagshof in vergleichbarer Größenordnung war trotz langer Wirkdauer (12h) und hoher Antibiotikakonzentration (3,7µg/ml) im Vergleich zwischen dem unbeschichteten und dem beschichteten Faden noch bei *S. epidermidis*, *E. faecium*, *E. coli* und *P. aeruginosa* nachweisbar (Tab. 12):

Bakterium	Hofgröße VICRYL™	Hofgröße VICRYL™ PLUS
<i>S. epidermidis</i>	4,0mm (1,0-16,0)	4,0mm (2,0-7,0)
<i>P. aeruginosa</i>	3,5mm (1,5-6,0)	4,0mm (2,0-5,0)
<i>E. coli</i>	6,0mm (3,0-7,0)	3,0mm (2,0-7,0)
<i>E. faecium</i>	16,0mm (13,0-20,0)	14,5mm (10,0-20,0)

Tabelle 12: Hofgrößenübersicht geflochtene Fäden nach Ciprofloxacin-Wirkung über 12h bei einer Konzentration von 3,7µg/ml.

Hatte sich im Rahmen der Testung ohne antibiotische Wirkung *E. coli* noch Triclosan-sensitiv gezeigt, so fiel hier ein Farbumschlag trotz Triclosanbeschichtung und nach antibiotischer Einwirkung auf.

3.5 Konfokale Mikroskopie

Die konfokale Mikroskopie wurde zur Lokalisation der vornehmlichen Bakterienadhärenz in beiden Studienarmen durchgeführt. Ethilon™ II zeigte im Allgemeinen eine - entsprechend der Ergebnisse aus der Testung mit Inkubation und Ausmessung der Farbumschlagshöfe - nur geringe bakterielle

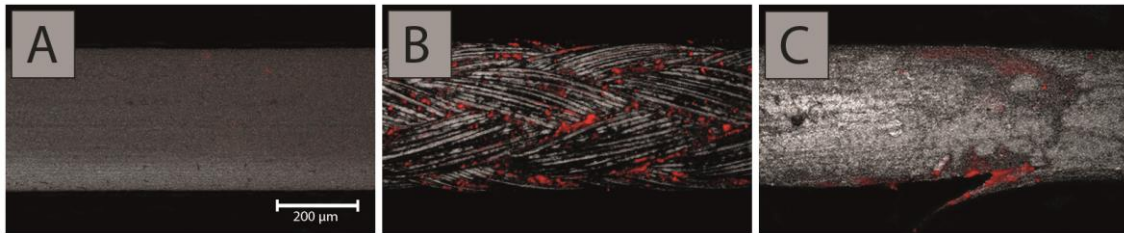


Abbildung 16: Konfokale Mikroskopie der drei getesteten Fadentypen. Anfärbung der bakteriellen Kolonien mittels DAPI (vgl. Kap. 2.8); (A) monofiler Faden mit *E. coli*, (B) polyfiler Faden mit *P. aeruginosa*, (C) gezahnter Faden mit *S. aureus*; in grau ist das verwendete Fadenmaterial mit den darauf anhaftenden eingefärbten Bakterienkolonien in rot vor einem schwarzen Hintergrund erkennbar; aus Dhom, J., Bloes, D. A., Peschel, A. and Hofmann, U. K. (2017), Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures, J. Orthop. Res., 35: 925-933

Adhärenz. Teilweise konnten hier vereinzelt kleine Bakterienkolonien ohne nachweisbares Muster dargestellt werden (siehe Abb. 16).

Auf der geflochtenen Oberfläche des VICRYL™ konnten im Vergleich zu den beiden anderen abgebildeten Fadentypen deutlich mehr Kolonien identifiziert werden. Diese zeigten sich vor allem in den Nischen zwischen den einzelnen verwobenen Fadenfilamenten adhärenz. Im Allgemeinen zeigten sich im mikroskopischen Bild im Vergleich zum monofilen Faden deutlich mehr Kolonien.

Der gezahnte Faden zeigte zum Großteil ein Bild entsprechend dem Ethilon™ II-Faden. Lediglich im Bereich der Widerhaken zeigte sich eine Häufung an bakterieller Adhäsion. Interessanterweise fanden sich diese vor allem im Bereich unter den Widerhaken (siehe Abb. 12).

4 Diskussion

4.1 Ergebniszusammenfassung

In der Untersuchung des von chirurgischem Nahtmaterial ausgehenden Bakterienwachstums nach Inkubation in einer definierten Bakteriensuspension durch Aufbringen auf Farbumschlagagar zeigten sich die am geringsten ausgeprägten Umschlagshöfe bei dem monofilen Faden Ethilon™ II. Die größten Höfe finden sich bei den geflochtenen unbeschichteten Fäden. Abhängig von der Triclosan-Sensitivität zeigte sich hier entweder kein Wachstum, oder aber ein Wachstum entsprechend des geflochtenen Fadens ohne Beschichtung. Im Rahmen des septischen Studienarms bestand vor antibiotischer Einwirkung die Möglichkeit von Biofilmbildung, bevor die antibiotische Behandlung durchgeführt wurde. Die Ergebnisse in diesem Arm zeigten insgesamt deutlicher ausgeprägte Unterschiede als im aseptischen Studienarm. Der mit Widerhaken versetzte Faden zeigte nun deutlich signifikant kleinere Farbumschlagshöfe als der geflochtene Faden. Gleichzeitig zeigten die geflochtenen Fäden jedoch auch einen deutlich größeren Wachstumshof als die monofilen Fäden. Selbst bei *E. coli*, welches in der aseptischen Testung noch Triclosan-sensibel erschien, zeigte sich in der septischen Versuchsreihe ein Keimwachstum am Triclosan-beschichteten VICRYL™ PLUS.

Durch die konfokale Mikroskopie mit Anfärben durch DAPI konnten die Lokalisationen der bakteriellen Besiedlung ebenfalls erfasst und die Ergebnisse der Auswertung des kulturellen Wachstums bestätigt werden.

4.2 Methodenvergleich

Die Hypothese, dass sich die bakterielle Adhärenzmenge von gering nach vermehrt bezüglich der getesteten Fäden in der Reihenfolge Ethilon™ II – Quill™ – VICRYL™ ergibt, konnte im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen nachgewiesen werden. In der Studie von Fowler et al. ist hier ein anderes Ergebnis beschrieben [50]. Fowler kommt durch Waschvorgänge der mit *MRSA* inkubierten Fäden zu den bereits in Kapitel 1.4.2 beschriebenen

Ergebnissen. Hierbei wird somit nicht direkt die Bakterienmenge auf den Fäden gemessen, sondern indirekt über die im Waschwasser nachgewiesenen Bakterien ein Rückschluss auf die Adhärenzmenge gezogen. Eine optische Untersuchung auf gehäufte Lokalisation der Kolonien findet ebenfalls mit konfokaler Mikroskopie statt. Hier wird dem Quill™ ein ähnliches Ergebnis wie dem getesteten monofilen PDS zugeschrieben. In der zugehörigen Abbildung ist jedoch nur der monofile Teil des Quill und nicht das Areal mit Widerhaken, welcher für die Fadeneigenschaften von zentraler Bedeutung ist, abgebildet. Aus eigener Erfahrung im Rahmen der konfokalen Mikroskopie heraus, lassen sich aus der beschriebenen Abbildung die Bakterienkolonien nicht eindeutig identifizieren.

Zusätzlich stellen Fowler et al. durch Inkubation auf Farbumschlagsagar fest, dass auch nach dem vierten und letzten Waschgang noch ein bakterielles Wachstum am Faden stattfindet. Eine Bestimmung zum Größenergleich dieser Adhärenz findet jedoch nicht statt.

4.2.1 Unterschied in Messung der Bakterienmenge

Von zentraler Bedeutung ist die Menge der adhärennten Bakterien, welche nach dem letzten „Waschgang“ noch am Faden anhaften und in der Studie von Fowler nicht bestimmt wurde. Durch Vortexen und Abspülen entstehen Scherkräfte, welche die angehefteten Bakterien lösen. Diese Scherkräfte bieten ein gutes Abwaschergebnis bei glatten Oberflächen, da die Bewegung des Spülmediums nicht durch Unebenheiten reduziert wird. Bei Flächen mit Unebenheiten und Nischen wirken diese Scherkräfte in erster Linie an den Erhebungen, aber weniger in den Vertiefungen der überströmten Fläche. Gerade bei den geflochtenen Fäden gibt es zahlreiche solcher Erhebungen und Vertiefungen. Zahlenmäßig geringer, aber in der Ausprägung am ehesten noch stärker ist dieser Unterschied am gezahnten Faden zu vermuten. Die deutliche Nische, welche sich in Laschenform unter dem Widerhaken bildet, ist geeignet, hier adhärennten Bakterienkolonien Schutz vor Ablösung während des Waschvorgangs zu bieten.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen wurde die Anzahl der adhärenen Bakterien am Faden durch Bebrütung auf Farbumschlagsagar und Ausmessen des Farbumschlages bestimmt. Dies ist zwar ebenfalls eine indirekte Bestimmung der Kolonienzahl, jedoch geschieht die Bestimmung ohne weitere notwendige Manipulationen am Versuchsobjekt und somit mit einer geringeren Fehlerquelle.

4.2.2 Materialunterschied

Ein weiterer Unterschied beider Studien besteht in der Wahl der getesteten Fäden. In unserer Studie lag das Augenmerk auf einer möglichen Entscheidungsfindung bezüglich der Anwendung in der eigenen Abteilung, sodass die Wahl der Fäden in unserer Studie entsprechend der im OP der Abteilung für Orthopädie an der Universitätsklinik Tübingen genutzten Materialien getroffen wurde. Ein Gegenargument für diese Entscheidung waren die unterschiedlichen Materialien der Fäden (Ethilon™ II aus Polyamid 6 und Quill™ aus Polydioxanon/PDO). Fowler et al. nutzen in ihrer Studie als monofilen Faden einen PDS-Faden, welcher ebenfalls aus PDO besteht. Hier ließe sich unter Umständen im Vergleich eine genauere Aussage bezüglich der Einflüsse der Oberfläche treffen, da die durch verschiedene Grundmaterialien verursachten Einflussfaktoren entfallen. Bei nicht vorhandener Anwendung von PDS in der Abteilung für Orthopädie der Universitätsklinik Tübingen wurden die Prioritäten hier auf Ethilon™ II gelegt. In einer kleinen Nebenversuchsreihe wurde Ethilon™ II mit PDS im Rahmen des Procedere für aseptische Verhältnisse getestet. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, sodass eine weitere Untersuchung unter Einschluss des PDS-Fadens verworfen wurde.

4.3 Faktoren unterschiedlicher Adhärenz

Bakterielle Adhärenz beruht auf unterschiedlichen Faktoren, welche zum einen vom Bakterium und zum anderen vom Gegenstand, an welchem die Adhäsion stattfindet, und außerdem von diversen Umgebungsfaktoren abhängig ist.

4.3.1 Oberflächenstruktur

Ein sehr wichtiger Faktor für die bakterielle Adhärenz an körperfremdem Material ist die Beschaffenheit der Oberfläche. In einer Studie von Truong et al. im Jahr 2010 konnte nachgewiesen werden, dass bereits eine Veränderung der Oberfläche im Nanometer-Bereich eine signifikante Zunahme der adhärierenden *S. aureus* Kolonien ermöglicht [62].

Vergleicht man nun vor diesem Hintergrund den gezahnten Quill™ mit dem monofilen Ethilon™ II, zeigt Quill™ eine flächenmäßig größere Oberfläche, sowie eine makroskopische Nische unter dem Widerhaken. Des Weiteren zeigt sich - am ehesten durch die Fabrikation des Widerhakens entstanden - eine in diesem Bereich rauere Oberfläche als am sonst monofilen Faden. Auch dies ist als eine Ursache erhöhter bakterieller Adhärenz anzunehmen.

4.3.2 Material

Nicht nur die Oberfläche sondern auch das Material selbst ist für Unterschiede in der Adhärenz von Bakterien bedeutsam. Durch moderne Herstellungsverfahren und Materialforschung werden immer speziellere Produkte zur medizinischen Anwendung auf den Markt gebracht, die eine zielgerichtete Therapie einer Erkrankung ermöglichen. Liegt ein großes Augenmerk auf einer Reduktion der Proteinanlagerung und Zellproliferation vor Allem bei Gefäßimplantaten, wie z.B. Gefäß-Stents, so ist eine Zellproliferation und Gewebeneubildung gerade bei orthopädischen Implantaten jedoch von zentraler Bedeutung für die Stabilität des eingebrachten Implantates [63]. Unter anderem Implantate mit einer Legierung aus Titan und Kupfer in

unterschiedlicher Anwendung zeigen hier vielversprechende Ergebnisse [63, 64].

Zur Hemmung bakterieller Adhärenz wiederum gibt es eine Variation an antimikrobiellen Stoffen, welche auf Implantate aufgebracht werden. Neben dem in unserer Studie verwendeten Triclosan beinhalten andere Implantate, wie sogenannter „Knochenzement“ aus Polymethylmetacrylat, auch Antibiotika wie z.B. Gentamycin [65].

4.3.3 Hydrophilie

Die Anheftungsfähigkeit von Bakterien ist des Weiteren von physikalischen Eigenschaften wie der dem Material zugrunde liegenden Hydrophilie abhängig. Viele pathogene Keime zeigen in Abhängigkeit von Oberflächenproteinen und Wachstumsbedingungen hydrophobe Eigenschaften [66, 67]. Die Hydrophobie ermöglicht den jeweiligen Bakterienkulturen ein leichteres Anheften an ebenso hydrophoben Oberflächen, zu welchen auch die Fäden unserer Studie zählen. Bestimmte Anti-Adhesine, wie p-Nitrophenol und Tryptophan, inhibieren die Adhäsion durch Beeinflussung der Hydrophobie [67].

In der Entwicklung von effektiven Anti-Adhesinen wird daher auch an der Entwicklung von Stoffen gearbeitet, welche eine Inhibition der hydrophoben Wechselwirkung zwischen Keim und Adhäsionskörper ermöglichen [67].

4.3.4 bakterielle Adhäsion

Alle in den Körper eingebrachten Fremdkörper haben gemeinsam, dass sie sofort von unterschiedlichen Körperflüssigkeiten umgeben werden. Die Zusammensetzung dieser Flüssigkeiten, wie z.B. Blut, Gelenkflüssigkeit oder auch Urin sind stark abhängig von der anatomischen Lage. In diesen Flüssigkeiten sind unterschiedlichste Polysaccharide, Proteine und diverse Ionen enthalten. Diese Stoffe bilden einen den Fremdkörper umgebenden Film der dann wiederum eine primäre Adhärenzmöglichkeit für Bakterien bietet [68].

Bakterien wiederum besitzen je nach Bakterienstamm unterschiedliche Adhäsionsmoleküle. Diese Moleküle ermöglichen Bakterien an Proteine extrazellulärer Matrix zu binden und werden als MSCRAMMs (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) bezeichnet. Hierzu zählen unter anderem Fibronectin, Fibrinogen, Kollagen oder auch Heparin [69]. Aus diesem Grund sind die mikrobiologischen Eigenschaften von medizinischen Implantaten in besonderem Maße von der Affinität zu den genannten Proteinen abhängig [69]. Bei der Entwicklung von Maßnahmen zur Prävention von Implantat-assoziierten Infektionen spielen diese Adhäsionseigenschaften eine große Rolle. Durch induzierte Punktmutationen gelang es Foster et al., die Anheftungsmöglichkeit für Bakterien deutlich zu reduzieren und einen Antikörper zu entwickeln, der die Bindung von Fibronectin und Staphylokokken unterbindet. Die Anwendung dieses Erfolges ist im Sinne einer Impfung gegen Staphylokokkeninfektionen denkbar [70].

4.3.5 Biofilmbildung

Nach stattgehabter Adhäsion bilden verschiedene Bakterien einen Biofilm aus. Dieser bildet eine Schutzschicht für die darin enthaltenen Bakterien, welche sich hier weiter vermehren. Die meisten bekannten Antibiotika sind nicht in der Lage diesen Biofilm zu durchbrechen. Außerdem wird die Möglichkeit einer Resistenzbildung innerhalb des Biofilms bei Therapie mit entsprechendem Antibiotikum beschrieben [71]. Bei den in unserer Studie genutzten Antibiotika Cefuroxim und Ciprofloxacin zeigte sich nur eine unvollständige Reduktion der adhärenen Bakterien. Vor allem unter den Widerhaken des gezahnten Quill und im Bereich der Nischen der geflochtenen Fäden waren nach antibiotischer Therapie weiterhin Bakterienkolonien zu finden. Gerade im Hinblick auf die steigende Resistenzlage der bekannten Antibiotika kommt diesem Punkt eine zentrale Bedeutung zu.

4.4 Beobachtungen im septischen Studienarm

Im Rahmen der Testung wurde den beiden Studienarmen eine jeweilige gezielte Fragestellung zugeordnet, wobei der Versuchsaufbau bis auf wenige Abwandlungen im Grundgerüst der gleiche blieb.

Auffällig ist, dass bei Testung mit den Keimen *S. aureus*, *S. epidermidis* und *E. faecium* im eigentlichen Versuchsaufbau größere Hofgrößen als in der Positivkontrolle gemessen werden konnten. Bei Testung mit den beiden Staphylokokken zeigen sich bei den Positivkontrollen deutlich engere Konfidenzintervalle als in der Testung mit Antibiotikawirkung.

Obwohl die getesteten Wirkzeiten und Wirkspiegel aus einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie abgeleitet wurden, zeigen sich hier teils deutliche Unterschiede in den unterschiedlichen Testreihen des septischen Studienarmes, gerade wenn man mittlere Konzentration und kurze Einwirkzeit mit hoher Konzentration und langer Wirkdauer vergleicht. Auf der anderen Seite zeigt die höhere Konzentration der Antibiotika bei kurzer Wirkdauer scheinbar keinen stärkeren Effekt auf die bakterielle Adhärenz als die verlängerte Einwirkdauer bei mittlerer Konzentration (vgl. Tabelle 11).

4.4.1 größere Farbumschläge bei Testung mit Antibiotika

Im Rahmen der Testung der antibiotischen Therapie zeigen sich nun in Relation gesehen deutlich größere Wachstumshöfe auf den Agarplatten, als in den Versuchsreihen ohne antibiotische Wirkung. Dieses Phänomen lässt sich im Allgemeinen für alle getesteten Bakterien, sowie alle Fäden nachvollziehen. Zurückführen lässt sich dies auf die 24 Stunden längere Inkubation im Testaufbau. Nach Kontamination der Fadenstücke wurden diese zunächst inkubiert, um eine Vermehrung der Bakterien und ggf. eine Biofilmbildung zu ermöglichen, bevor dann eine antibiotische Therapie simuliert wurde. Die dann adhärenzte Bakterienlast kann durch die antibiotische Therapie in den meisten Fällen nicht auf ein Niveau entsprechend der bakteriellen Last vor Transfer auf die Agarplatte im Studienarm ohne Antibiotikum gesenkt werden. Wird diese

Bakterienlast nun auf den Umschlagsagar aufgebracht, erfolgt eine rein mengenmäßig größere Metabolisation der Substrate durch die höhere Bakterienzahl. Somit ist kein direkter Vergleich der absoluten Ergebnisse beider Studienarme möglich.

Die Testung von *E. coli*, *E. faecium*, sowie *S. aureus* zeigte, dass sogar unter langer Einwirkdauer und hoher Antibiotikadosis die Bakterienlast nur teilweise reduziert werden konnte. Obwohl Triclosan im Bereich der Testung ohne antibiotische Einwirkung das Wachstum von *E. coli* verhindern konnte, hemmte es in der Testung mit antibiotischer Therapie nicht das bakterielle Wachstum (siehe Kapitel 4.5).

4.4.2 Anwendbarkeit „in vivo“

Haben die Ergebnisse der hier präsentierten Studie gezeigt, dass die beste Reduktion der Bakterienlast unter langer Einwirkung einer hohen Dosis erzielt werden kann, so ist doch auch klar, dass diese Therapie nicht in einem menschlichen Organismus angewandt werden kann. So ist laut der Fachinformation die Tageshöchstdosis von Cefuroxim i.v. auf 6g, die von Ciprofloxacin auf 1,5g beschränkt. Um die Serumkonzentration beider Wirkstoffe im Körper äquivalent zu den Konzentrationen im Versuchsaufbau zu halten, wäre eine dauerhafte Infusion hoher Medikamentendosen möglich, welche schwere Schäden an Nieren, Leber und anderen Organen riskieren würde. Des Weiteren würden hohe Infusionsvolumen das Herz-Kreislaufsystem vor allem von Patienten mit koronaren Erkrankungen gefährden, wohingegen zu hohe Konzentrationen in geringeren Infusionsmengen zu Venenreizungen oder wahrscheinlicherem Auftreten von Nebenwirkungen führen würden.

Im April 2019 wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ein rote-Hand-Brief herausgegeben, welcher von der Anwendung von Fluorchinolonen, wie z.B. Ciprofloxacin bei einfachen Infekten abrät, da in diesem Zusammenhang „die Lebensqualität beeinträchtigende, langanhaltende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen“[72]

beobachtet wurden. Somit ist im Fall der nicht-komplizierten Infektion eine kalkulierte Therapie mit Ciprofloxacin, wie für den Versuchsaufbau angenommen, zum aktuellen Stand nicht mehr indiziert.

4.5 Triclosansensibilität von *E. coli*

Wurde in der aseptischen Versuchsreihe eine Triclosansensitivität von *E. coli* beobachtet, zeigen die Testreihen mit antibiotischer Wirkung ein deutliches Wachstum von *E. coli* an allen getesteten Fäden. Hierfür scheinen mehrere Ursachen denkbar:

Durch den Transfer in die Inkubations-, sowie die Antibiotikälösung und das häufigere Spülen mit PBS im septischen Studienarm ist es denkbar, dass hier eine größere Menge an Triclosan aus dem Faden ausgewaschen wird und somit die notwendige MHK nicht mehr erreicht werden kann. Hierdurch kommt es zu einem Wachstum der Bakterien und zum Farbumschlag, welcher gemessen werden kann.

Eine andere Möglichkeit besteht in der Resistenzentwicklung von *E. coli*-Bakterien gegenüber Triclosan. J. Jutkina et al. haben 2018 von einem horizontalen Gentransfer bezüglich Triclosan-Sensitivität bei *E. coli* bei geringen Triclosan-Konzentrationen berichtet [73]. Niedrige Triclosan-Konzentrationen scheinen, entsprechend der vorangegangenen Argumentation, mit Auswaschung durch Spülvorgänge möglich. Durch die Homogenität der Ergebnisse in den beiden Studienarmen und Breite der Konfidenzintervalle wirkt dieser Erklärungsversuch eher unwahrscheinlich, jedoch nicht völlig unplausibel.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, daß Triclosan bei einer höheren Bakterienlast von nicht planktonischen Zellen bei gleichzeitiger Anwesenheit von Biofilm unfähig ist, das Bakterienwachstum zu verhindern. Ähnlich wurde dies bei der Anwendung von Ciprofloxacin beobachtet [29]. Vergleiche hierzu Kapitel 1.3.

4.6 Blick in die Zukunft

Im Zuge der Zunahme von resistenten Erregern ist das Verständnis der Entwicklung von solchen Resistenzen von zentraler Bedeutung. Bei fortschreitender Resistenzbildung und Ausbleiben von Durchbrüchen in der Entwicklung weiterer antibakterieller oder antiseptischer Methoden, würde in der Behandlung von Infektionen ein massives Problem auftreten: zahlreiche Erkrankungen, die heute noch gut therapiert werden können, könnten unter Umständen in Zukunft wieder wie früher zu schwerwiegenden Folgen für das Individuum und sogar für das gesamte Gesundheitssystem führen.

Um eine Infektproblematik wie zu Zeiten vor der Entdeckung der ersten Antibiotika zu verhindern wäre es wünschenswert, u.a. durch Entwicklung neuer Arzneimittel weitere Behandlungsoptionen von bakteriellen Infekten zu besitzen. Andere Mechanismen wie leitlinienangepasste Therapien in Bezug auf Infektprophylaxe und – therapie, sowie Ermahnung zum Verzicht auf sorglosen Antibiotikagebrauch in der Medizin oder in der Tierhaltung sind ebenfalls zu ziehende Konsequenzen der gerade beschriebenen Entwicklung der Resistenzlage.

In diesem Kontext sind bei der Neuentwicklung von medizinischen Geräten und Anwendungen die mikrobiologischen Eigenschaften zu berücksichtigen und zu prüfen. In der hier vorliegenden Studie wurden diese Eigenschaften von einem neu entwickelten Fadenmaterial getestet, welchem in anderen Veröffentlichungen (vgl. Kapitel 1.4.2) Eigenschaften attestiert werden, die einen Vorteil gegenüber ähnlichen Produkten bieten sollen. Konnten in der eigenen durchgeführten Studie die von Fowler et al. beschriebenen mikrobiologischen Vorteile des gezahnten Fadens [50] nicht nachvollzogen werden, bleiben trotzdem diverse Anwendungsmöglichkeiten bestehen. Hierbei ist, wie immer, eine Abwägung der Vor- und Nachteile im Einzelfall notwendig.

5 Studienlimitationen

Um die Eigenschaften des getesteten Materials im menschlichen Körper einschätzen zu können, wurde im Rahmen dieser Studie ein Modell entwickelt. Dieses Modell kann nicht vollständig den Gegebenheiten im menschlichen Organismus entsprechen. Gerade das bei Infektionen eine große Rolle spielende Immunsystem hätte Einfluss auf die Ergebnisse und konnte in keiner Weise abgebildet werden. Des Weiteren fand keine antibiotische Therapie über mehrere Tage oder Wochen statt, wie sie im Rahmen der klinischen Therapie angewandt wird. Außerdem hatten die getesteten Fäden keinen Kontakt zu körpereigene Proteinen, welche gerade bei der Adhärenz von Bakterien eine wichtige Rolle spielen (vgl. Kapitel 4.3.4).

Wirken im Rahmen der Naht von Wunden mechanische Kräfte durch Nadelhalter, Pinzette oder das Gewebe selbst auf das Fadenmaterial, wurde in unserer Studie bisher unbeanspruchtes Material verwendet. Eine mögliche Veränderung der Oberfläche oder Nanostruktur ist somit nicht berücksichtigt.

Die beobachteten Ergebnisse in der vorliegenden Studie können nicht rein auf die Oberfläche der verwendeten Fadenmaterialien zurückgeführt werden, bestehen sie doch aus verschiedenen Materialien. Gerade im Vergleich zur Veröffentlichung von Fowler et al. [50] ist anzumerken, dass dort der verwendete monofile und der gezahnte Faden aus dem gleichen Material (Polydioxanon) bestanden. Die Wichtung in den eigenen Versuchen lag auf einem direkten Vergleich mit denen in der Abteilung für Orthopädie der Universitätsklinik Tübingen verwendeten Nahtmaterialien.

Im Rahmen von weiterführenden Studien zum Thema sollte ein Augenmerk auf die Anwendung von Biofilm-aktiven Antibiotika, wie z.B. Rifampicin gelegt werden. Außerdem wäre ein Studienmodell mit Inkubation in physiologischem Serum o.ä. sinnvoll, um eine Adhärenz abzubilden, welche noch mehr der tatsächlichen Anheftung im menschlichen Körper entsprechen würde.

Bezüglich des gezahnten Fadens könnten durch die fehlende Notwendigkeit des Knüpfens von Knoten noch folgende Überlegungen im Rahmen von

Wundinfekten eine Rolle spielen: die beschriebene homogene Kraftverteilung führt zu geringerer lokaler Nekrosebildung [46] und somit zu geringerer Infektanfälligkeit, außerdem wird dem Faden ein geringerer Schaden auf der Oberfläche durch die Handhabung mit chirurgischen Instrumenten zugefügt.

6 Schlussfolgerung

Von Seiten der vorliegenden Studie ist es aus mikrobiologischer Sicht vertretbar, den gezahnten Faden für aseptische Eingriffe zu empfehlen. Für die Anwendung bei septischen Eingriffen können die Ergebnisse keinen Vorteil zeigen. Vielmehr zeigt der monofile Faden hier bessere Eigenschaften, sodass von der Verwendung des Quill™ im Rahmen von septischen Eingriffen abgeraten wird.

Letztendlich unterliegt die Entscheidung für die Anwendung der entsprechenden Fäden beim Operateur. An dieser Stelle kann nur eine Empfehlung ausgesprochen werden, sollte die Entscheidung für oder gegen einen bestimmten Faden auf Grund der mikrobiologischen Eigenschaften getroffen werden müssen.

7 Zusammenfassung

Allen operativen Eingriffen ist das Risiko einer möglichen Infektion der Wunde oder des gesamten Organismus gemein. Die Minimierung dieses Risikos ist Bestandteil jeder operativen Behandlung. Bei der Entwicklung neuer Operationsmethoden oder Materialien ist dieses Risiko von großer Bedeutung. Neuartige Fäden mit Widerhaken sind eine solche Entwicklung und zeigen besonders im Bereich der mechanischen Belastung der Wunde sowie im Bereich der Nahttechnik entscheidende Vorteile im Vergleich mit herkömmlichen Fadenmaterialien. In der Literatur wurden zudem anderen monofilen Fäden überlegene mikrobiologische Eigenschaften beschrieben [50]. Dies erscheint bei vergrößerter Oberfläche und bestehenden Nischen unter den Widerhaken nicht schlüssig und war somit Anlass zu dieser Studie. Zur semiquantitativen Bestimmung der bakteriellen Adhärenz an den verwendeten Fadenmaterialien wurde ein Studienmodell mit Bebrütung auf Farbumschlag-Agar entwickelt. Anhand dieses Modells wurden 5 verschiedene Bakterien auf 4 verschiedene Fäden untersucht. Nach Kontamination der Fäden erfolgte in einem Studienarm die Untersuchung der Menge an adhärenierten Bakterien, während in einem zweiten Arm nach initialer Inkubation die Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie auf die adhärenierten Bakterien getestet wurde. Die Ergebnisse zeigen die geringste Adhäsion am monofilen Faden, während der mit Widerhaken versehene Faden mehr Adhärenz zeigt. Im Vergleich zu den polyfilen Fäden zeigen sowohl der monofile, als auch der gezahnte Faden weniger Adhärenzen. Zur Lokalisation der adhärenierten Bakterien auf den jeweiligen Fäden wurde eine Confocale Mikroskopie durchgeführt. Hierbei zeigten sich die Bakterienkolonien vornehmlich in vorgeformten Nischen auf der Fadenoberfläche. Bei einer zunehmenden Zahl von operativen Eingriffen weltweit und damit verbundenem Anstieg der Zahl der Wundinfektionen, sowie vor dem Hintergrund der stetigen Zunahme der bakteriellen Resistenzen gegenüber diversen Antibiotika, sind die Ergebnisse der Studie von Bedeutung für jegliche chirurgische Fachabteilung, insbesondere im Bereich der septischen Chirurgie.

8 Literaturverzeichnis

1. Kelly, N., B. Rees, and P. Shuter, *Medicine through time*. 2003, Oxford: Heinemann.
2. *Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern*, in *Statistisches Bundesamt: Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik)* www.gbe-bund.de. p. Gesundheitsversorgung > Medizinische Verfahren, Medizinische Untersuchungen und Behandlungen > Operationen und Prozeduren in Krankenhäusern > Tabelle (gestaltbar): Operationen und Prozeduren in Krankenhäusern
3. Weiser, T.G., et al., *Size and distribution of the global volume of surgery in 2012*. *Bulletin of the World Health Organization*, 2016. **94**(3): p. 201-209F.
4. Biermann, J., et al., *Einfluss der demographischen Entwicklung auf die stationären Fallzahlen und Kosten deutscher Krankenhäuser*. *Medizinische Klinik*, 2010. **105**(12): p. 876-881.
5. Reifferscheid, A.P., N.; Wasem, J., *Ausmaß von Rationierung und Überversorgung in der stationären Versorgung*, in *Dtsch Med Wochenschr*. 2015, Georg Thieme Verlag KG · Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York. p. e129–e135.
6. Schumpelick, V., *chirurgisches Nähen - Geschichte, Innovationen, Optimierungsansätze*, in *nahdran - Kundenmagazin der Aesculap AG & Co KG*. 2008, esculap AG & Co. KG & BBD Aesculap GmbH Tuttlingen. p. 10-11.
7. Gudger, E.W., *Stitching Wounds With the Mandibles of Ants an Beetles*. *J. Am. Med. Assoc.*, 1925. **84**: p. 1861-1864.
8. Richter, E.S., W; Wittig, S, *Indikationsfibel*. 2009, Markneukirchen: Catgut GmbH Markneukirchen.
9. *Gesamtkatalog - Nahtmaterial und Implantate*, E. GmbH, Editor. 2008, Ethicon Products: Robert-Koch-Straße 1, 22851 Norderstedt, Germany.
10. *Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 4 Absatz 20 des Gesetzes vom 18. Juli 2016 (BGBl. I S. 1666) geändert worden ist*.
11. Kiehl, W., *RKI-Fachwörterbuch Infektionsschutz und Infektionsepidemiologie*. 2015, Berlin: Robert Koch-Institut.
12. Dettenhofer, M.F., U, *Endspurt Klinik*. Endspurt Klinik Teil: Skript 17., Hygiene, Mikrobiologie. 2013, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
13. Behnke, M., et al., *Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(38): p. 627-33.
14. Gastmeier, P. and C. Geffers, *[Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006?]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. **133**(21): p. 1111-5.
15. Prevention, C.f.D.C.a. *Surgical Site Infection (SSI) Event*. 2017. 1-31.
16. Loudon, I., *Ignaz Phillip Semmelweis' studies of death in childbirth*. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2013. **106**(11): p. 461-463.

17. Koch, R., *Die Ätiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus Anthracis*, J.S.K. Medizin, Editor., Robert Koch-Institut.
18. Worboys, M., *Joseph Lister and the performance of antiseptic surgery*. Notes and Records of the Royal Society of London, 2013. **67**(3): p. 199-209.
19. Fleming, A., *On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae*. British journal of experimental pathology, 1929. **10**(3): p. 226-236.
20. Gerst, T., *Ernst von Bergmann (1836–1907): „Vater der Asepsis“ und Vorreiter der ärztlichen Fortbildung*. Dtsch Arztebl International, 2007. **104**(15): p. 1036-.
21. Berríos-Torres, S.I., et al., *Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017*. JAMA Surgery, 2017. **152**(8): p. 784-791.
22. *Prävention postoperativer Wundinfektionen*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2018. **61**(4): p. 448-473.
23. Dhar, A.D. *Overview of Bacterial Skin Infections*. 2017 08/2017 [cited 2018 2018/07/22]; Consumer Version:[Available from: <https://www.msmanuals.com/home/skin-disorders/bacterial-skin-infections/overview-of-bacterial-skin-infections>].
24. Edmiston, C.E., et al., *Bacterial adherence to surgical sutures: can antibacterial-coated sutures reduce the risk of microbial contamination?* J Am Coll Surg, 2006. **203**(4): p. 481-9.
25. Davies, D., *Understanding biofilm resistance to antibacterial agents*. Nature Reviews Drug Discovery, 2003. **2**: p. 114.
26. Lawrence, J.R., et al., *Optical sectioning of microbial biofilms*. Journal of bacteriology, 1991. **173**(20): p. 6558-6567.
27. Gristina, A.G., et al., *Bacterial colonization of percutaneous sutures*. Surgery, 1985. **98**(1): p. 12-9.
28. Olson, M.E., et al., *Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics*. Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire, 2002. **66**(2): p. 86-92.
29. Ashby, M.J., et al., *Effect of antibiotics on non-growing planktonic cells and biofilms of Escherichia coli*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1994. **33**(3): p. 443-452.
30. Shigeta, M., et al., *Permeation of Antimicrobial Agents through <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Biofilms: A Simple Method*. Chemotherapy, 1997. **43**(5): p. 340-345.
31. Jørgensen, N.P., et al., *Rifampicin-containing combinations are superior to combinations of vancomycin, linezolid and daptomycin against Staphylococcus aureus biofilm infection in vivo and in vitro*. Pathogens and Disease, 2016. **74**(4): p. ftw019-ftw019.
32. Fux, C.A., et al., *Survival strategies of infectious biofilms*. Trends Microbiol, 2005. **13**(1): p. 34-40.
33. Chu, C.C. and D.F. Williams, *Effects of physical configuration and chemical structure of suture materials on bacterial adhesion. A possible link to wound infection*. Am J Surg, 1984. **147**(2): p. 197-204.

34. Alexander, J.W., J.Z. Kaplan, and W.A. Altemeier, *Role of suture materials in the development of wound infection*. Ann Surg, 1967. **165**(2): p. 192-9.
35. Wu, X., et al., *Antimicrobial-coated sutures to decrease surgical site infections: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017. **36**: p. 19-32.
36. Russell, A.D., *Whither triclosan?* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2004. **53**(5): p. 693-695.
37. Zhu, L., et al., *Triclosan resistance of Pseudomonas aeruginosa PAO1 is due to FabV, a triclosan-resistant enoyl-acyl carrier protein reductase*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2010. **54**(2): p. 689-698.
38. Storch, M.L., S.J. Rothenburger, and G. Jacinto, *Experimental efficacy study of coated VICRYL plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with Staphylococcus aureus*. Surg Infect (Larchmt), 2004. **5**(3): p. 281-8.
39. McDonnell, G. and A.D. Russell, *Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance*. Clinical Microbiology Reviews, 1999. **12**(1): p. 147.
40. Organization, W.H. *Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection*. 2016 [cited 2019 2019-01-05]; Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf>.
41. Gililland, J.M., et al., *Perioperative closure-related complication rates and cost analysis of barbed suture for closure in TKA*. Clin Orthop Relat Res, 2012. **470**(1): p. 125-9.
42. Myers, M.B. and G. Cherry, *Functional and angiographic vasculature in healing wounds*. Am Surg, 1970. **36**(12): p. 750-6.
43. Bartlett, L.C., *Pressure necrosis is the primary cause of wound dehiscence*. Can J Surg, 1985. **28**(1): p. 27-30.
44. Burgess, L.P., et al., *Wound healing. Relationship of wound closing tension to scar width in rats*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990. **116**(7): p. 798-802.
45. Parikh, P.M., S.P. Davison, and J.P. Higgins, *Barbed suture tenorrhaphy: an ex vivo biomechanical analysis*. Plast Reconstr Surg, 2009. **124**(5): p. 1551-8.
46. Murtha, A.P., et al., *Evaluation of a novel technique for wound closure using a barbed suture*. Plast Reconstr Surg, 2006. **117**(6): p. 1769-80.
47. Meena, S., et al., *Barbed versus standard sutures in total knee arthroplasty: a meta-analysis*. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 2015. **25**(6): p. 1105-1110.
48. Bai, Y., et al., *Assessing the Impact of Barbed Suture on Vesicourethral Anastomosis During Minimally Invasive Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis*. Urology, 2015. **85**(6): p. 1368-1375.
49. Iavazzo, C., I. Mamais, and I.D. Gkegkes, *The Role of Knotless Barbed Suture in Gynecologic Surgery*. Surgical Innovation, 2014. **22**(5): p. 528-539.

50. Fowler, J.R., et al., *Bacteria adhere less to barbed monofilament than braided sutures in a contaminated wound model*. Clin Orthop Relat Res, 2013. **471**(2): p. 665-71.
51. Dhom, J., et al., *Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures*. Journal of Orthopaedic Research, 2017. **35**(4): p. 925-933.
52. Suller, M.T. and A.D. Russell, *Triclosan and antibiotic resistance in Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother, 2000. **46**(1): p. 11-8.
53. Blevins, J.S., et al., *Strain-Dependent Differences in the Regulatory Roles of sarA and agr in Staphylococcus aureus*. Infection and Immunity, 2002. **70**(2): p. 470-480.
54. Cassat, J., et al., *Transcriptional profiling of a Staphylococcus aureus clinical isolate and its isogenic agr and sarA mutants reveals global differences in comparison to the laboratory strain RN6390*. Microbiology, 2006. **152**(10): p. 3075-3090.
55. Christensen, G.D., et al., *Nosocomial septicemia due to multiply antibiotic-resistant staphylococcus epidermidis*. Annals of Internal Medicine, 1982. **96**(1): p. 1-10.
56. Robert-Koch-Institut. *Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium*. 2017 16. November 2017 31. Januar 2019]; Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Uebersichtsbeitraege/nosokomiale_Erreger/Enterococcus.html.
57. Stover, C.K., et al., *Complete genome sequence of Pseudomonas aeruginosa PAO1, an opportunistic pathogen*. Nature, 2000. **406**(6799): p. 959-964.
58. *Fachinformation Cefuroxim Fresenius 1500mg zur Infusion - Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Zulassungsnummer 34838.00.00*, B.H.v.d.H. Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Editor. 2016.
59. *Fachinformation Ciprofloxacin Kabo Infusionslösung, Zulassungsnummer 64690.00.00*, B.H.v.d.H. Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Editor. 2008.
60. Eller, P.M. and M.E. Cassinelli, *NIOSH Manual of Analytic Methods*. 4 ed, ed. P.M. Eller. 1994, Cincinnati, Ohio: U.S. Department of Health and Human Service.
61. Gatermann, S., M. Kresken, and W.V. Kern, *Antibiotika-Empfindlichkeit: Grenzwerte sind hilfreich*. Deutsches Ärzteblatt, 2017. **114**(26).
62. Truong, V.K., et al., *The influence of nano-scale surface roughness on bacterial adhesion to ultrafine-grained titanium*. Biomaterials, 2010. **31**(13): p. 3674-3683.
63. Gollwitzer, H., et al., *A biocompatible sol-gel derived titania coating for medical implants with antibacterial modification by copper integration*. AMB Express, 2018. **8**(1): p. 24.
64. Bergemann, C., et al., *Copper as an alternative antimicrobial coating for implants - An in vitro study*. World Journal of Transplantation, 2017. **7**(3): p. 193-202.
65. GmbH, H.M. *Palacos (R) R+G - Instructions for use*. [cited 2018 2018-04-22]; Available from:

- https://www.heraeus.com/media/media/hme/doc_hme/products_hme/palacos_bone_cement/pro/PALACOS_RG_pro_IFU.pdf.
66. Mamo, W., et al., *Cell surface hydrophobicity and charge of Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci from bovine mastitis*. Journal of Applied Bacteriology, 1987. **62**(3): p. 241-249.
 67. Doyle, R.J., *Contribution of the hydrophobic effect to microbial infection*. Microbes and Infection, 2000. **2**(4): p. 391-400.
 68. Habash, M. and G. Reid, *Microbial Biofilms: Their Development and Significance for Medical Device—Related Infections*. The Journal of Clinical Pharmacology, 2013. **39**(9): p. 887-898.
 69. Patti, J.M., et al., *MSCRAMM-Mediated Adherence of Microorganisms to Host Tissues*. Annual Review of Microbiology, 1994. **48**(1): p. 585-617.
 70. Foster, T.J. and M. Höök, *Surface protein adhesins of Staphylococcus aureus*. Trends in Microbiology, 1998. **6**(12): p. 484-488.
 71. Ito, A., et al., *Increased Antibiotic Resistance of Escherichia coli in Mature Biofilms*. Applied and Environmental Microbiology, 2009. **75**(12): p. 4093-4100.
 72. *Rote-Hand-Brief zu Fluorchinolon-Antibiotika: Schwerwiegende und anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und möglicherweise irreversible Nebenwirkungen*. 2019, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte.
 73. Jutkina, J., et al., *Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations*. Science of The Total Environment, 2018. **616-617**: p. 172-178.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im interfakultären Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin unter Betreuung von Prof. Dr. Andreas Peschel durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. Ulf Krister Hofmann. Die Versuche wurden von mir durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie und nach Anleitung durch PD Dr. Ulf Krister Hofmann durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben. Hierbei wurden Daten und Abbildungen der von Dr. Dominik Bloes, PD Dr. Ulf Krister Hofmann, Prof. Dr. Andreas Peschel und mir verfassten Veröffentlichung verwendet. Ansonsten wurden keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet. Die veröffentlichten Abbildungen wurden von mir, zum Teil unter Mitarbeit durch PD. Dr. Ulf Krister Hofmann, angefertigt und sind teilweise bereits in der Veröffentlichung abgebildet worden. Das Einverständnis seitens des Verlages liegt hier vor.

Jonas Dhom

10 Veröffentlichungen

10.1 Wissenschaftliche Veröffentlichung

Dhom J., Bloes D., Peschel A., Hofmann U. K.: Bacterial adhesion to suture material in a contaminated wound model: Comparison of monofilament, braided, and barbed sutures. *Journal of Orthopaedic Research (Volume 35, Issue 4)*, 05/2016

10.2 Wissenschaftliche Kongreßbeiträge

Hofmann U. K., Dhom J., Bloes D., Peschel A.: „Beurteilung chirurgischer Nahtmaterialien aus mikrobiologischer Sicht - sind gezahnte Fäden ("barbed sutures") eine neue Alternative?“, Kongress DKOU Berlin, 10/2014

Hofmann U. K., Dhom J., Bloes D., Peschel A.: „Die Verwendung chirurgischen Nahtmaterials aus mikrobiologischer Perspektive unter besonderer Berücksichtigung von barbed sutures“, 63. Jahrestagung VSOU, Baden-Baden, 05/2015

10.3 Posterbeiträge

Dhom J., Bloes D., Peschel A., Hofmann U. K.: „Beurteilung chirurgischer Nahtmaterialien aus mikrobiologischer Sicht - sind gezahnte Fäden („barbed sutures“) eine neue Alternative?“, 62. Jahrestagung VSOU, Baden-Baden, 05/2014

Hofmann U. K., Bloes D., Peschel A., Flesch I., Dhom J.: „Comparison of bacterial adhesion to monofilament, braided, and barbed sutures in a contaminated wound model“, European Bone & Joint Infection Society, Oxford/UK, 09/2016

11 Danksagung

Mein Dank gilt Allen, die mich fachlich oder geistig bei der Erarbeitung dieser Arbeit unterstützt haben. Zunächst danke ich PD Dr. Ulf K. Hofmann für die Betreuung und Begutachtung meiner Dissertation, sowie die Unterstützung im Rahmen der Veröffentlichung. Des Weiteren bedanke ich mich bei Prof. Andreas Peschel, für die Begutachtung und die Betreuung in seiner Arbeitsgruppe im Interfakultären Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin. Besonderer Dank gilt Dr. Dominik Bloes für die Betreuung während der Datengewinnung im Labor, sowie für die Auswertungsunterstützung der erhobenen Rohdaten. Auch der gesamten AG Peschel sei an dieser Stelle gedankt. Für Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich den Mitarbeitern des Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Für ihre zahlreiche Unterstützung, unermüdlichen Zuspruch und für das Korrekturlesen danke ich ganz besonders meiner Familie Nora, Martina, Alois und Marina.